
El trabajo descrito en la presente memoria ha sido realizado en el departamento de Química Orgánica I de la Universidad del País Vasco, en su sede de San Sebastián, bajo la dirección de los doctores Claudio Palomo Nicolau y Mikel Oiarbide Garmendia, a quienes expreso mi más sincero agradecimiento por la dedicación que han prestado en todo momento a la dirección del mismo.

También deseo agradecer a la Subdirección General de Investigación Científica y Técnica la concesión de una subvención para formación de personal investigador durante los años 1998-2001 (proyecto de investigación SAF98-0159-C02-01).

Un agradecimiento especial a mi familia, por el apoyo que me han prestado en todo momento.

Finalmente, un agradecimiento especial a todos los profesores, compañeros y amigos del laboratorio que me han ofrecido su ayuda desinteresada a lo largo de estos años.

Parte de los resultados obtenidos durante la elaboración de la presente Tesis Doctoral han sido objeto de las siguientes publicaciones:

1- *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5838-5846.

Palomo, C.; Oiarbide, M.; Esnal, A.; Landa, A.; Miranda, J. I.

“Practical Synthesis of α -Amino Acid N-Carboxy Anhydrides of Polyhydroxylated α -Amino Acids from β -Lactam Frameworks. Model Studies toward the Synthesis of Directly Linked Peptidyl Nucleoside Antibiotics”.

2- *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 41-46.

Palomo, C.; Oiarbide, M.; Landa, A.

“A Strategy for the Asymmetric Aminohomologation of α,β -Dihydroxy Aldehydes: Application to the Synthesis of the Southwest Tripeptide Segment of Echinocandin B”.

3- *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4180-4186.

Palomo, C.; Oiarbide, M.; Landa, A.; Esnal, A.

“A β -Lactam-Based Stereoselective Access to β,γ -Dihydroxy α -Amino Acid-Derived Peptides with Either α,β -Like or Unlike Configurations”.

4- *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8637-8643.

Palomo, C.; Oiarbide, M.; Landa, A.; González-Rego, M. C.; García, J. M.; González, A.; Odriozola, J. M.; Martín-Pastor, M.; Linden, A.

“Design and Synthesis of a Novel Class of Sugar-Peptide Hybrids: C-Linked Glyco β -Amino Acids through a Stereoselective “Acetate” Mannich Reaction as the Key Strategic Element”.

Abreviaturas y acrónimos

Ac	Acetilo (grupo)
AcO	Acetoxilo (grupo)
Ar	Arilo (grupo)
arom.	Aromático
Bn	Bencilo (grupo)
BnO	Benciloxilo (grupo)
Boc	<i>tert</i> -Butoxicarbonilo (grupo)
(Boc) ₂ O	Dicarbonato de di- <i>tert</i> -butilo
^t Bu	<i>tert</i> -Butilo
CAN	Nitrato de cerio (IV) y amonio
Cbz	Benciloxicarbonilo (grupo)
d	Doblete
DA	Dihidroxilación asimétrica
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octano
DIBAL	Hidruro de di(<i>iso</i> -butil)aluminio
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
dd	Doble doblete
DIPA	Diisopropilamina
DMSO	Dimetilsulfóxido
E	Electrófilo
e. d.	Exceso diastereomérico
Ed	Editorial
EDC	Clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida
e. e.	Exceso enantiomérico
EtOAc	Acetato de etilo
Et ₂ O	Éter dietílico
EtOH	Etanol
equiv.	Equivalente(s)
GCMS	Cromatografía Gaseosa-Espectrometría de Masas

Abreviaturas y acrónimos

h	Hora(s)
HOAc	Ácido acético
HOBt	1-Hidroxi- <i>1H</i> -benzotriazol
HOTf	Ácido trifluorometanosulfónico (ácido tríflico)
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
int. rel.	Intensidad relativa
IR	Espectroscopía de Infrarrojo
ImH	Imidazol
LDA	Diisopropilamiduro de litio
m	Multiplete
M	Molar
Me	Metilo (grupo)
MeO	Metoxilo (grupo)
MeOH	Metanol
Nº	Número
ND	No determinado
Nu	Nucleófilo
Ph	Fenilo (grupo)
P. Mol.	Peso molecular
Punto Fus.	Punto de fusión
r. d.	Relación diastereomérica
Rdto.	Rendimiento
RMN	Resonancia magnética nuclear
s	Singlete
t	Triplete
t. a.	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TBS	<i>tert</i> -Butildimetilsililo (grupo)
TEA	Trietilamina
TEMPO	2,2,6,6-Tetrametil-1-piperidiniloxilo (radical libre)
THF	Tetrahidrofurano
TMSO	3-Trimetilsilil-2-oxazolidinona

Índice general

1. Introducción y objetivos.

1.1. Introducción.....	7
1.2. Objetivos.....	24

2. Resultados y discusión.

2.1. Capítulo I: Nuevas metodologías de acceso a α -aminoácidos polihidroxilados y péptidos.

2.1.1. Antecedentes y planteamiento.....	29
2.1.2. Resultados y discusión.....	37
2.1.2.1. Síntesis de 3-oxi-4-(1',2'-dihidroalquil)- β -lactamas de configuración 4, 1'-like...	37
2.1.2.2. Síntesis de un fragmento peptídico de la echinocandina B.....	51
2.1.2.3. Síntesis de 3-oxi-4-(1',2'-dihidroalquil)- β -lactamas de configuración 4, 1'- <i>unlike</i>	59
2.1.2.3.1. Síntesis de 3-oxi-4-vinil- β -lactamas.....	59
2.1.2.3.1.1. Síntesis de 4-(2-arilvinil)- β -lactamas por olefinación de Wittig-Horner.....	61
2.1.2.3.1.2. Síntesis de 4-(2-alquilvinil)- β -lactamas.....	66
2.1.2.3.2. Síntesis de 3-oxi-4-(1',2'-dihidroalquil)- β -lactamas vía dihidroxilación asi- métrica de 3-oxi-4-vinil- β -lactamas.....	68

2.2. Capítulo II: Síntesis de C-glico- β -aminoácidos polihidroxilados.

2.2.1. Antecedentes y planteamiento.....	73
2.2.2. Resultados y discusión.....	82
2.2.2.1. Síntesis del (1R)-2-endo-acetilisoborneol 37	82
2.2.2.2. Preparación de sustratos glicólicos.....	84
2.2.2.3. Síntesis de α -amido sulfonas glicólicas 136 y 137	92
2.2.2.4. Reacción de Mannich entre el enolato lítico de 37 y 136 ó 137	96
2.2.2.5. Síntesis de β -aminoácidos glicólicos.....	101
2.2.2.6. Formación de α,β y β,β -dipéptidos a partir de los aductos de Mannich.....	105

3. Parte experimental.

Técnicas analíticas.....117

3.1. Parte experimental Capítulo I.

3.1.1. Dihidroxilación asimétrica de ésteres α,β -insaturados	120
3.1.2. Protección de los (2R,3S)-2,3-dihidroxi-3-alkilpropanoatos de metilo 56 en forma de acetónido.....	126
3.1.3. Preparación de los aldehídos (2R,3S)-2,3-dihidroxi-2,3-di-O-isopropiliden-3-alkil propiónicos.....	132
3.1.4. Protección de los (2R,3S)-2,3-dihidroxi-3-(alkil)propanoatos de metilo 56 en forma de éter de TBS.....	134
3.1.5. Reducción de los ésteres metílicos 69 con DIBAL.....	134
3.1.6. Preparación de los aldehídos 71	135
3.1.7. Síntesis de β -lactamas por ciclación [2+2] de cetenas e iminas.....	143
3.1.8. Preparación de la 3-benciloxiazetidín-2-ona 62c a partir de enolatos de titanio.....	143
3.1.9. Síntesis del fragmento sudoeste de la echinocandina B	158
3.1.9.1. Preparación de la 3-hidroxi- β -lactama 75 a partir de la 3-benciloxiazetidín-2-ona 62c o de la 3-acetoxiazetidín-2-ona 63c	158
3.1.9.2. Elaboración de α -aminoácidos.....	159
3.1.9.2.1. Sililación de la L-treonina.....	159
3.1.9.2.2. Protección de los grupos NH_2 y COOH	159
3.1.9.2.3. Hidrogenación del grupo NHCbz	160
3.1.9.2.4. Sililación de la <i>trans</i> -4-hidroxi-N-Cbz-L-prolina.....	160
3.1.9.3. Preparación del NCA 76	161
3.1.9.4. Síntesis peptídica.....	161
3.1.9.4.1. Reacción de acoplamiento del NCA 76 con el α -aminoácido 80	161
3.1.9.4.2. Hidrogenólisis del grupo N-Cbz del dipéptido 83	162
3.1.9.4.3. Hidrogenólisis del dipéptido 83 y protección simultánea con el grupo <i>terc</i> -butoxicarbonilo.....	162
3.1.9.4.4. Síntesis del fragmento sudoeste de la echinocandina B.....	163
3.1.10. Síntesis de 4-vinil β -lactamas.....	174

3.1.10.1. Síntesis de 4-(2-arylvinil) β -lactamas.....	174
3.1.10.1.1. Preparación de la (3R,4S) 1-bencil-3-benciloxi-4-formilazetidín-2-ona 67	174
3.1.10.1.2. Síntesis de óxidos de bencilfosfina 96	175
3.1.10.1.3. Síntesis de las (E)-4-(2-arylvinil) β -lactamas 90	176
3.1.10.2. Síntesis de 4-vinil- β -lactamas 66	176
3.1.10.2.1. Desililación de las β -lactamas 73	176
3.1.10.2.2. Formación de los tiocarbonatos 99	177
3.1.10.2.3. Pirólisis de tiocarbonatos 99 a alquenos 90	177
3.1.11. Síntesis de 4-(1,2-dihidroxi- <i>alquil</i>)- β -lactamas vía dihidroxilación asimétrica de 4-vinil- β -lactamas.....	178

3.2. *Parte experimental Capítulo II.*

3.2.1. Preparación de 2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-glicopiranosidos de metilo.....	202
3.2.2. Preparación de los 1-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-glicopiranosil)-2-propenos.....	203
3.2.3. Síntesis de 3-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-glicopiranosil)-1-propanoles.....	207
3.2.4. Síntesis de 3-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-glicopiranosil) propanales.....	211
3.2.5. Preparación de las α -amido sulfonas glicólicas 136 y 137	212
3.2.6. Preparación de la metilcetona 37	218
3.2.7. Reacción de tipo Mannich.....	224
3.2.7.1. Reacción entre el enolato lítico de 37 y las iminas derivadas de 136 y 137	224
3.2.7.2. Reacción entre CH ₃ CO ₂ CH ₃ y las iminas derivadas de 136	226
3.2.8. Desililación de los aductos de Mannich 139 y 140 con TBAF.....	226
3.2.9. Escisión de los aductos 141 con CAN.....	231
3.2.10. Preparación de (S)-3-benciloxicarbonilamino-5-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-glicopiranosil) pentanoatos de metilo.....	232
3.2.11. Síntesis del (1R)-2-endo-[(S)-3-amino-5-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-galactopiranosil) pentanoil]-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ol.....	237
3.2.12. Correlación entre el aducto NH-Cbz 139a y el aducto NH-Boc 140a	239
3.2.13. Síntesis del (1R)-2-endo-[(S)-3-N-benzoil-3-amino-5-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-glucopiranosil) pentanoil]-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1] heptan-2-ol 155	239
3.2.14. Síntesis del ácido (S)-3-N-benzoil-3-amino-5-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-glucopiranosil) pentanoico.....	240

3.2.15. Síntesis peptídica de derivados de C-glicoaminoácidos.....	243
3.2.15.1. Acoplamiento peptídico con EDC.....	243
3.2.15.2. Escisión oxidativa del auxiliar quiral con CAN.....	243
3.2.15.3. Preparación de los ésteres metílicos.....	244
3.2.15.4. Hidrogenación exhaustiva del dipéptido 151	244
4. Datos de Rayos X	255
5. Espectros de RMN	261
6. Conclusiones	329
7. Anexos	333
8. Publicaciones	341

Introducción y objetivos

Introducción

La síntesis de estructuras carbonadas densamente funcionalizadas es una tarea ardua, debido a la complejidad que encierra, y a la vez relevante, debido a las funciones biológicas que muchas de esas estructuras desempeñan. Durante los últimos años, y de forma paulatina, la síntesis química de tales estructuras complejas está dejando de ser un problema inabordable¹, gracias a los avances, no ya solamente en el campo de la manipulación y protección de los grupos funcionales, sino sobre todo, al grado de refinamiento alcanzado en la formación de enlaces C-C. En este contexto, tanto la obtención de esqueletos carbonados tensionados, como el control estereoquímico de los nuevos centros estereogénicos en formación son objeto de intenso estudio.

Los aminoácidos hidroxilados pueden catalogarse como unidades estructurales multifuncionales, donde como requisito mínimo podemos hallar de forma concatenada una función ácido carboxílico, una función amina y una o varias funciones alcohol. Aunque en algunos casos especiales se puede acceder a dichas unidades a través de pequeñas manipulaciones químicas realizadas en sustratos naturales disponibles en abundancia, las rutas más generales y versátiles han de contemplar transformaciones menos obvias, en las cuales a partir de sustratos sencillos y asequibles se pueda llegar a los productos deseados con la configuración estereoquímica apropiada.

La presente memoria trata del estudio de nuevas estrategias de síntesis de aminoácidos hidroxilados, es decir, aminoácidos que en su cadena lateral contienen sustituyentes hidroxilo. Aborda, por un lado, la síntesis estereoselectiva de α -aminoácidos β,γ -dihidroxilados y β,ω -polihidroxilados, y por otro, la síntesis de β -aminoácidos polihidroxilados, y más concretamente C-glico- β -aminoácidos. El estudio se completa con la preparación de péptidos que incorporan dichas unidades de aminoácido.

En relación a los α -aminoácidos hidroxilados, aparte de la serina y la treonina, dos aminoácidos hidroxilados esenciales ampliamente extendidos en la naturaleza, existen otros aminoácidos hidroxilados formando parte de la estructura de diversos compuestos de interés biológico. La disponibilidad de dichos aminoácidos hidroxilados a través de la síntesis química es importante, entre otras razones, para poder confirmar la estructura y configuración

¹ (a) Nicolaou, K. C.; Sorensen, E. J.; *Classics in Total Synthesis*, Ed. VCH: Weinheim, **1995**. (b) Nicolaou, K. C.; Vourloumis, D.; Winssinger, N.; Baran, P. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 44. (c) Tatsuda, K. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *2*, 343.

de los productos naturales activos, disponer de cantidades suficientes de producto para los ensayos biológicos y clínicos a realizar, o para poder diseñar y evaluar productos análogos obtenidos por variaciones estructurales. Dos ejemplos relevantes que responden a este tipo de estructuras son la Polioxima J (Figura 1) y las Echinocandinas B, C y D (Figura 2).

La familia de las polioxinas tienen como característica estructural común un dipéptido compuesto por un inusual α -aminoácido polihidroxiado unido a otro α -aminoácido que contiene la unidad nucleosídica. En el caso de las polioxina J **1** el α -aminoácido polihidroxiado se conoce con el nombre de ácido polioxámico **2**. Como consecuencia de la potente actividad antifúngica asociada a este tipo de péptidos nucleosídicos, en los últimos años, se han desarrollado diferentes procedimientos para la síntesis de éstos².

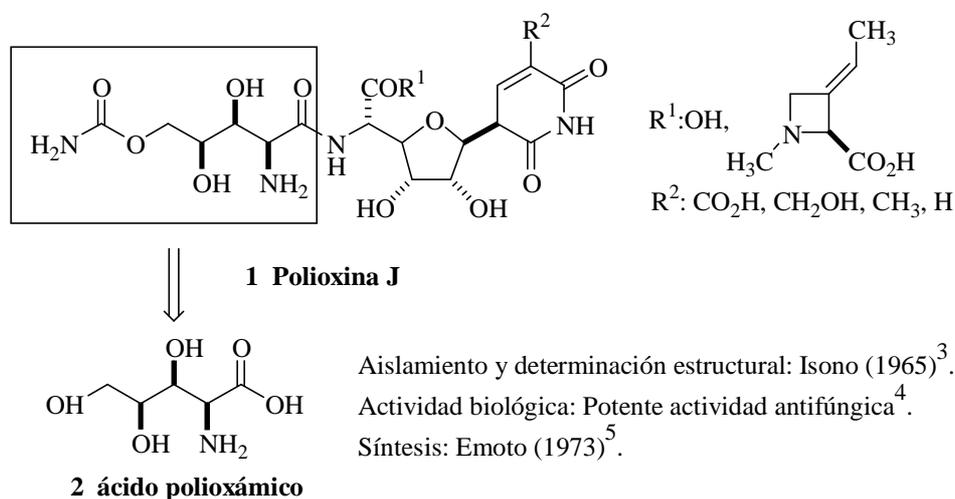


Figura 1^{3, 4, 5}.

² (a) Saksena, A. K.; Lovey, R. G.; Girigavallabhan, V. M.; Ganguly, A. K. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5024. (b) Irama, M.; Hioki, H.; Ito, S. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3125. (c) Garner, P.; Park, J. M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2979. (d) Savage, I.; Thomas, E. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 717. (e) Dureault, A.; Carreaux, F.; Depezay, J. C. *Synthesis* **1991**, 150. (f) Matsuura, F.; Hamada, Y.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 733. (g) Marshall, J. A.; Seletsky, B. M.; Coan, P. S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5139. (h) Chida, N.; Koizumi, K.; Kitada, Y.; Yokoyama, C.; Ogawa, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 11. (i) Jackson, R. F. W.; Palmer, N. J.; Wythes, M. J.; Clegg, W.; Elsegood, M. R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6431. (j) Kang, S. H.; Choi, H.-w. *Chem. Commun.* **1996**, 1521. (k) Dondoni, A.; Franco, S.; Junquera, F.; Merchan, F. L.; Merino, P.; Tejero, T. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5497. (l) Ghosh, A. K.; Wang, Y. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2789. (m) Kutterar, K. M. K.; Just, G. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 3841.

³ (a) Suzuki, S.; Isono, K.; Nagatsu, J.; Mizutani, T.; Kawashima, K.; Mizuno, T. *J. Antibiot. (Tokyo)*, **1965**, 131. (b) Isono, K.; Asahi, K.; Suzuki, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 7490.

⁴ (a) Isono, K. *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 1711. (b) Cooper, A. B.; Desai, J.; Lovey, R. G.; Saksena, A. K.; Girigavallabhan, V. M.; Ganguly, A. K.; Loebenberg, D.; Parmegiani, R.; Cacciapuoti, A. *Bioorg. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 1079. (c) Kanpp, S. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1859.

⁵ Kuzuhara, H.; Ohru, H.; Emoto, S. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 5055. Para síntesis más recientes ver ref.2.

Las echinocandinas (Figura 2) son hexapéptidos cíclicos obtenidos a partir del *Aspergillus ruglosus*, que se caracterizan por su gran actividad antifúngica y antilevaduras. La estructura de la echinocandina B **3** contiene un inusual aminoácido (2S,3S,4S)-3,4-dihidroxiomotirosina **4**, unido por un lado con un derivado de la treonina y por el otro con la hidroxiprolina. Han sido varios los autores que han llevado a cabo la síntesis asimétrica de la (2S,3S)-3-hidroxiomotirosina presente en la echinocandina C y D, sin embargo no se conocen referencias sobre la síntesis de la (2S,3S,4S)-3,4-dihidroxiomotirosina.

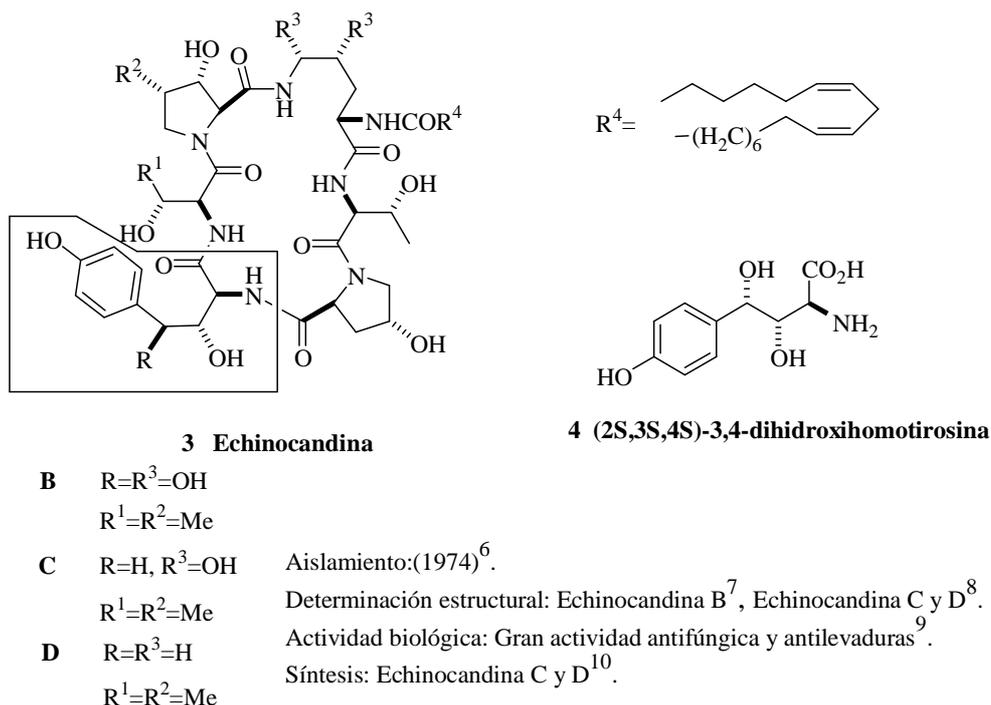


Figura 2^{6, 7, 8, 9, 10}.

⁶ (a) Benz, F.; Knüsel, F.; Nüesch, J.; Treichler, H.; Voser, W.; Nyfeler, R.; Keller-Schierlein, W. *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 2459. (b) Denning, D. W.; Stevens, D. A. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1991**, *35*, 1329. (c) Beaulieu, D.; Tang, J.; Zeckner, D. J.; Parr, T. R. *Jr. FEMS Microbiol. Lett.* **1993**, *108*, 133.

⁷ (a) Koyama, G. *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 2477. (b) Keller-Juslen, C.; Kuhn, M.; Loosli, H.-R.; Petcher, T. L.; Weber, H. P.; Von Wartburg, A. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 4147.

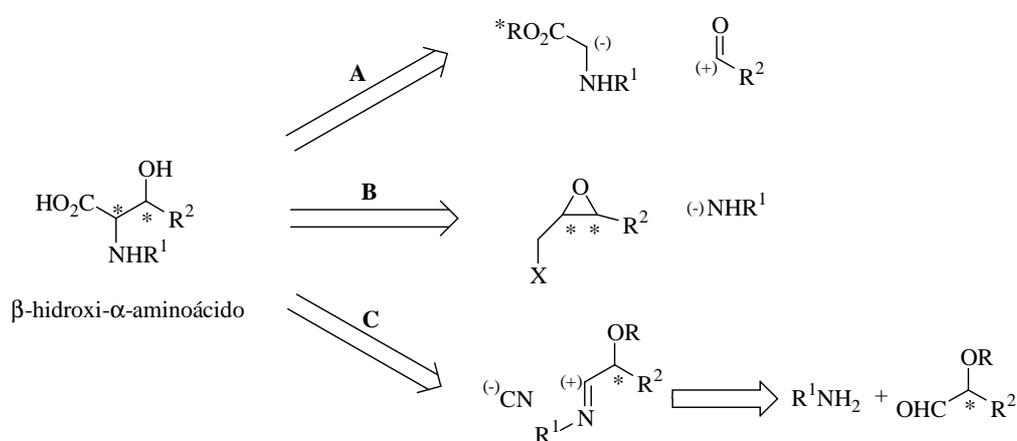
⁸ Traber, R.; Keller-Juslen, C.; Loosli, H.-R.; Kuhn, M.; Von Wartburg, A. *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 1252.

⁹ (a) Baguley, B. C.; Römmele, G.; Gruner, J.; Wehrli, W. *Eur. J. Biochem.* **1979**, *97*, 345. (b) Schmatz, D. M.; Romancheck, M. A.; Pittarelli, L. A.; Schwartz, R. E.; Fromtling, R. A.; Nollstadt, K. H.; Van Middlesworth, F. L.; Wilson, K. E.; Tirner, M. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1990**, *87*, 5950. (c) Heck, J. V.; Balkovec, J. M.; Black, R.; Hammond, M. L.; Zambias, R. in *Antibiotics and Antiviral Compounds*; Krohn, K.; Kirst, H. A.; Maag, H., Eds.; VCH: New York. **1993**, p. 153. Para revisiones sobre lipopéptidos antifúngicos ver: (d) Hammond, M. L. *Chemical and Structure-Activity studies of the Echinocandin Lipopeptides. In Cutaneous Antifungal Agents*; Rippon, J. W.; Fromtling, R. A. eds.; Marcel Dekker: New York, **1993**, 421. (e) Balkovec, J. M. *Expert Opin. Invest. Drugs* **1994**, *3*, 65.

¹⁰ (a) Kurokawa, N.; Ohfuné, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6041. (b) Evans, D. A.; Weber, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7151. (c) Kurukowa, N.; Ohfuné, Y. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6195. (d) Bouffard, F. A.;

En el anexo A se recogen otros compuestos de interés biológico que también incorporan unidades de α -aminoácidos hidroxilados.

Se han desarrollado diversos métodos para la síntesis de α -aminoácidos hidroxilados. Entre los métodos existentes para la síntesis asimétrica de β -hidroxi- α -aminoácidos¹¹, destacan las estrategias señaladas en el Esquema 1; es decir: la condensación de enolatos quirales de la glicina con aldehídos (*desconexión A*)¹², la apertura de epóxidos quirales con aminas (*desconexión B*)¹³, y la adición del anión cianuro sobre α -hidroxiiminas (reacción de Strecker) (*desconexión C*)¹⁴.



Esquema 1

Hamilton, M. L.; Arison, B. H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1405. (e) Journet, M.; Cai, D.; DiMichele, L. M.; Hughes, D. L.; Larsen, R. D.; Verhoeven, T. R.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2411.

- ¹¹ (a) Rassu, G.; Zanardi, F.; Corria, M.; Casiragi, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 2431. (b) Kirihata, M.; Nakao, Y.; Mori, M.; Ichimoto, I. *Heterocycles* **1995**, *41*, 2271. (c) Cativiela, C.; Díaz-de-Villegas, M. D.; Gálvez, J. A.; García, J. I. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 9563. (d) Varela, O. *Pure Appl. Chem.* **1997**, *69*, 621. (e) Dondoni, A.; Perrone, D. *Aldrichimica Acta* **1997**, *30*, 35. (f) Ojea, V.; Ruiz, M.; Quintela, J. M. *Synlett* **1997**, 83. (g) Merino, P.; Franco, S.; Merchan, F. L.; Tejero, T. *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, *8*, 3489. (h) Kimura, T.; Vassilev, V. P.; Shen, G.-J.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11734. Para revisiones sobre α -aminoácidos ver: (i) Williams, R. M. *Synthesis of Optically Active α -Amino Acids*, Pergamon Press: Oxford, **1988**. (j) Duthaler, R. O. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1539. Síntesis enzimática de β -hidroxi- α -aminoácidos (k) Kimura, T.; Vassilev, V. P.; Shen, G.-J.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11734.

- ¹² (a) Evans, D. A.; Weber, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6757. (b) Evans, D. A.; Sjögren, E. B.; Weber, A. E.; Conn, R. E. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 39. (c) Seebach, D.; Juaristi, E.; Miller, D. D.; Schickli, C.; Weber, T. *Helvetica Chim. Acta* **1987**, *70*, 237. (d) Corey, E. J.; Lee, D. H.; Choi, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6735.

- ¹³ (a) Gao, Y.; Hanson, R. M.; Klunder, J. M.; Ko, S. Y.; Masamune, H.; Sharpless, S. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765. (b) Castejón, P.; Pastó, M.; Moyano, A.; Pericás, M. A.; Riera, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3019.

- ¹⁴ (a) Strecker, A. *Ann. Chem. Pharm.* **1850**, *75*, 27. (b) Ojima, I.; Inaba, S.; Nakatsugawa, K. *Chem. Lett.* **1975**, 331. (c) Shafran, Y. M.; Bakulev, V. A.; Mokrushin, V. S. *Russ. Chem. Rev.* **1989**, *58*, 148. (d) Enders, D.; Shilvock, P. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 359.

Dentro de la desconexión A, los equivalentes quirales de la glicina más utilizados son las oxazolidinonas **5a** y **5b** desarrolladas por Evans¹⁵, el 1,3-dioxolano **6a**, la 1,3-oxazolidinona **6b** y la 1,3-imidazolidinona **6c** de Seebach¹⁶, los enolatos quirales formados entre la glicina y el borano **7**¹⁷, y las bis-lactimas **8** de Schöllkopf¹⁸ (Figura 3).

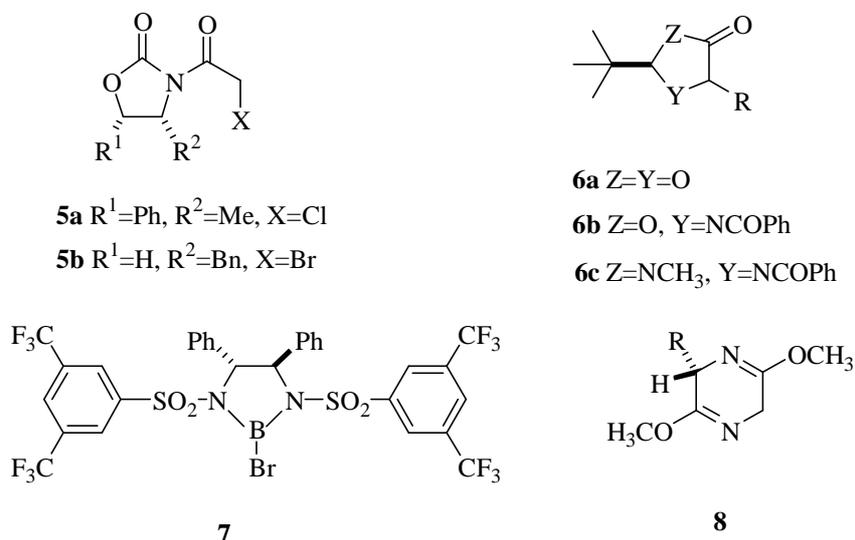
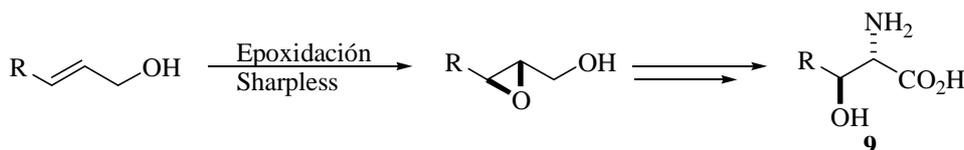


Figura 3

Dentro de la desconexión B, la preparación de los epóxidos quirales se puede llevar a cabo por epoxidación estereoespecífica de alcoholes alílicos según el método de Sharpless¹⁹, tal como se indica en el Esquema 2. La posterior apertura regioselectiva de dichos epóxidos permite acceder a *anti* β-hidroxi-α-aminoácidos **9**²⁰.



Esquema 2

¹⁵ (a) Evans, D. A.; Weber, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6757. (b) Evans, D. A.; Sjögren, E. B.; Weber, A. E.; Conn, R. E. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 39.

¹⁶ Seebach, D.; Juaristi, E.; Miller, D. D.; Schickli, C.; Weber, T. *Helvetica Chim. Acta* **1987**, *70*, 237.

¹⁷ Corey, E. J.; Lee, D. -H.; Choi, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6735.

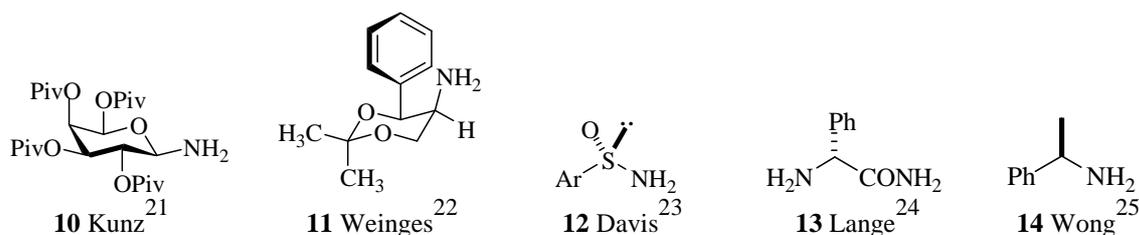
¹⁸ Schöllkopf, U.; Nozulak, J.; Grauert, *Synthesis* **1985**, 55.

¹⁹ Gao, Y.; Hanson, R. M.; Klunder, J. M.; Ko, S. Y.; Masamune, H.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765.

²⁰ (a) Cadwell, C. G.; Bondy, S. S.; *Synthesis* **1990**, 34. (b) Sunazuka, T.; Nagamitsu, T.; Tanaka, H.; Omura, S.; *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4447. (c) Pastó, M.; Castejón, P.; Moyano, A.; Pericas, A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6033. (d) Vidal-Ferran, A.; Moyano, A.; Pericas, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4970.

La desconexión C (reacción de Strecker), por otra parte, implica dos estrategias principales de estereocontrol. Por un lado, la ruta diastereoselectiva que emplea aminas quirales en cantidad estequiométrica, y por otro, la ruta enantioselectiva a través del empleo de complejos metálicos portadores de ligandos quirales que catalizan la reacción. Los principales reactivos se señalan en la Figura 4.

Aminas quirales:



Catalizadores quirales:

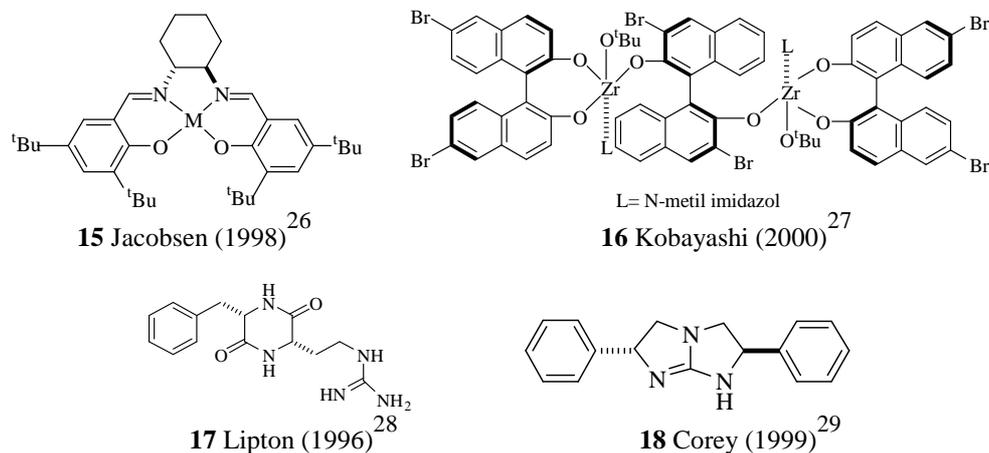
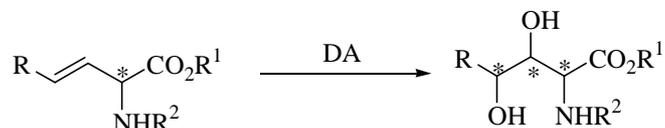


Figura 4

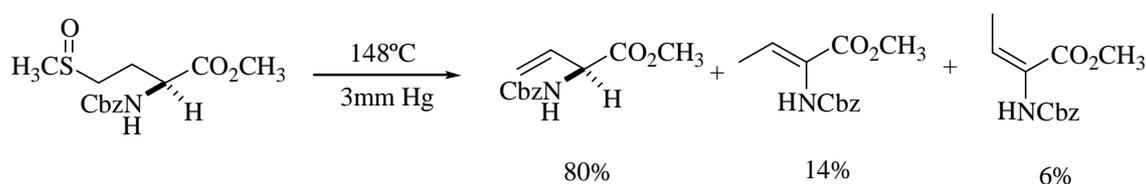
- ²¹ (a) Kunz, H.; Sager, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1987**, 26, 557. (b) Kunz, H.; Pfrenge, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 651. (c) Kunz, H. In *Houben-Weyl: Stereoselective Synthesis*; Vol. E 21, Helmchem, G.; Hoffmann, R. W.; Mulzer, J.; Schaumann, E.; Eds.; Thieme Verlag: Stuttgart, **1995**, D.1.4.4., 1931.
- ²² Weinges, K.; Brachmann, H.; Stahnecker, P.; Rodewald, H.; Nixdorf, M.; Irngartinger, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 566.
- ²³ (a) Davis, F. A.; Zhou, P.; Chen, B. C. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27, 13. (b) Davis, F. A.; Srirajan, V.; Fanelli, D. Portonovo, P. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 7663.
- ²⁴ Boesten, W. H. J.; Seerden, J. G.; Lange, B.; Dielemans, H. J. A.; Elsenberg, H.; Kaptein, B.; Moody, H. M.; Kellogg, M.; Broxterman, Q. B. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1121.
- ²⁵ Vincent, S. P.; Schleyer, A.; Wong, C. H. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4440.
- ²⁶ Sigman, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 5315.
- ²⁷ (a) Kobayashi, S.; Ishitani, H. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1069. (b) Ishitani, H.; Komiyama, S.; Hasegawa, Y.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 762.
- ²⁸ Iyer, M. S.; Gigstad, K. M.; Namdev, N. D.; Lipton, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4910.
- ²⁹ Corey, E. J.; Grogan, M. J. *Org. Lett.* **1999**, 1, 157.

Los métodos desarrollados para la preparación de α -aminoácidos β,γ -dihidroxiados y β,ω -polihidroxiados son mucho menos numerosos. Una ruta de acceso directa lo constituiría la reacción de dihidroxilación asimétrica (DA) de α -aminoácidos β,γ -insaturados.



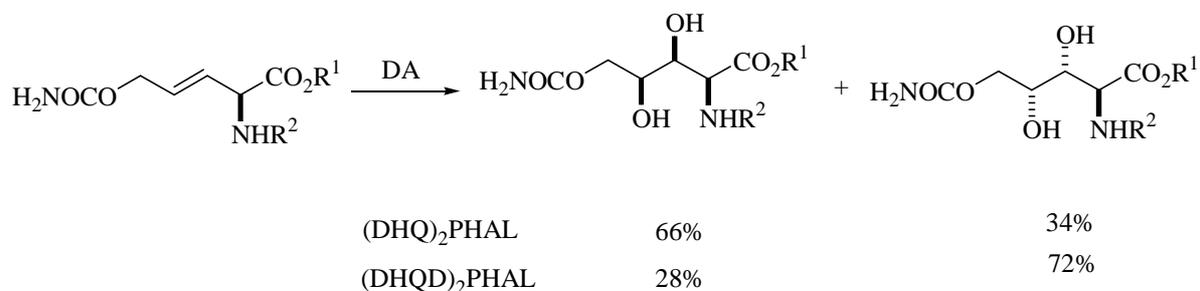
Esquema 3

Sin embargo, dicha ruta presenta dos serios inconvenientes: Por un lado los aminoácidos β,γ -insaturados necesarios presentan una tendencia natural a isomerizar a α,β -dehidro- α -aminoácidos dada la conjugación del sistema insaturado en estos últimos³⁰ (Esquema 4).



Esquema 4

Por otro lado la reacción de dihidroxilación asimétrica transcurre con baja estereoselectividad³¹.



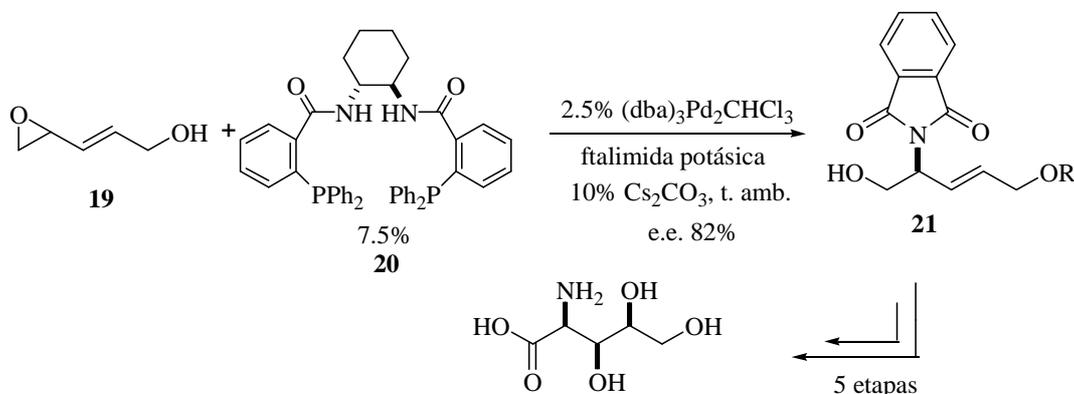
Esquema 5

En la última década han aparecido algunas soluciones particulares a estos problemas. Por ejemplo, una contribución importante en este campo fue la síntesis enantioselectiva del

³⁰ (a) Afzali-Ardakani, A.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4817. (b) Mulzer, J.; Funk, G. *Synthesis* **1995**, 101.

³¹ Paz, M. M.; Sardina, F. J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6990.

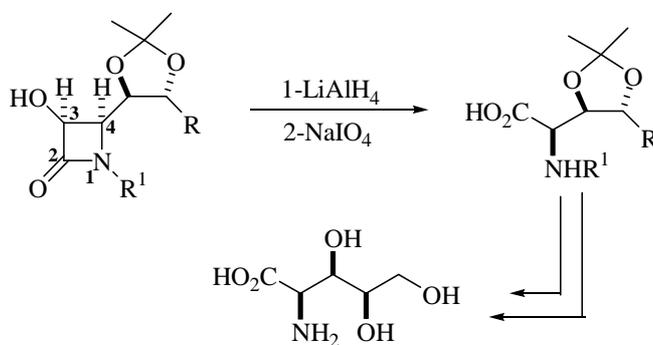
ácido (+)-polioxámico **22** descrita por Trost y colaboradores en 1996³² (Esquema 6), que presenta como etapa clave una apertura enantioselectiva de epóxido, seguida de dihidroxilación.



22 (+) ácido polioxámico

Esquema 6

Por su parte, Bose y colaboradores³³ desarrollaron un método que emplea intermedios β -lactámicos en una síntesis enantioespecífica del ácido (-) polioxámico **23** (Esquema 7), enantiómero del ácido (+) polioxámico natural **22**, que conceptualmente implica una escisión del enlace $\text{C}_2\text{-C}_3$ del anillo β -lactámico.



23 (-) ácido polioxámico

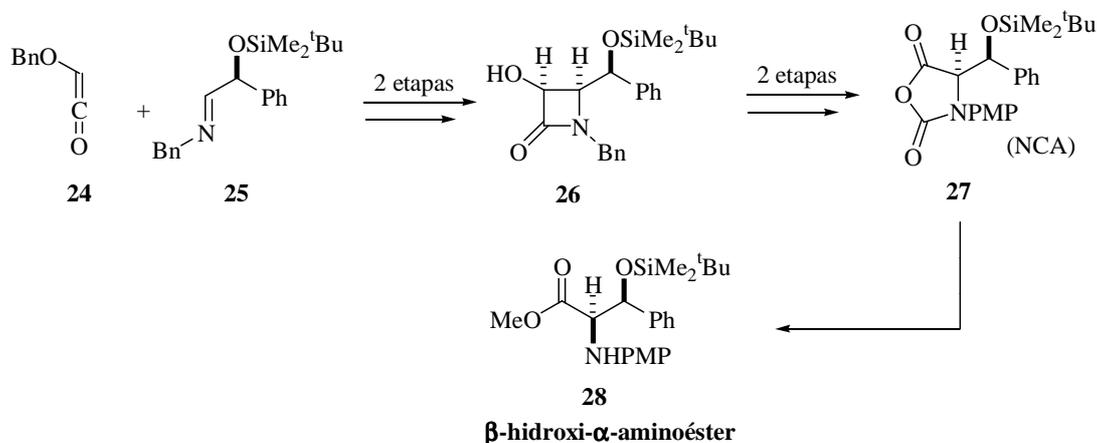
Esquema 7

Una característica común a los dos ejemplos mencionados y a otros, es la necesidad de una etapa posterior de protección del grupo amino y activación del grupo ácido previa a la incorporación del fragmento de aminoácido en el compuesto peptídico final.

En nuestro laboratorio, Ontoria y Rubiales durante la consecución de sus tesis

³² Trost, B. M.; Krueger, A. C.; Bunt, R. C.; Zambrano, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6520.

doctorales³⁴ desarrollaron una metodología original (Esquema 8) para preparar β -hidroxi- α -aminoésteres en sus formas enantioméricamente puras a partir de β -lactamas. La metodología se fundamenta, por un lado en la formación estereoselectiva de la 3-hidroxi β -lactama **26** por reacción de Staudinger³⁵ (para una justificación del resultado de la reacción de Staudinger basada en su mecanismo, ver capítulo I) y la posterior cicloexpansión del anillo por oxidación con ácido m-cloroperbenzónico (reacción de Baeyer-Villiger). Los productos **27** así obtenidos son N-carboxi anhídridos de α -aminoácido (NCA) que constituyen unidades de α -aminoácido que presentan el grupo amino protegido en forma de carbamato, y el grupo carboxilo activado en forma de anhídrido, por lo que su interés en síntesis peptídica es obvia³⁶.



Esquema 8

Más adelante, en nuestro laboratorio Urchegui³⁷ descubrió que la reacción de cicloexpansión de 3-hidroxi β -lactamas a NCAs puede llevarse a cabo en un proceso “one pot” por reacción con hipoclorito sódico comercial promovida por cantidades catalíticas de

³³ Banik, B. K.; Manhas, M. S.; Bose, A. K. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 307.

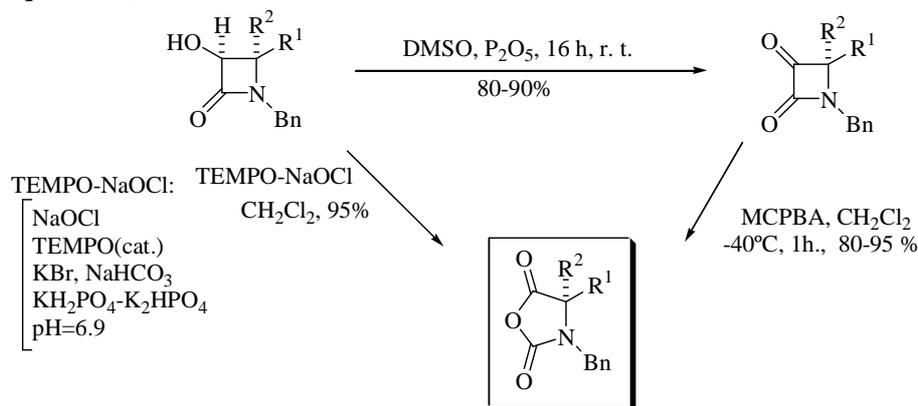
³⁴ (a) Cossío, F. P.; Lopez, C.; Palomo, C.; Aparicio, D.; Rubiales, G. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3133. (b) Rubiales, G., *Tesis Doctoral*, UPV/EHU, **1992**. (c) Ontoria J. M., *Tesis Doctoral*, UPV/EHU, **1993**.

³⁵ Se conoce también como reacción de Staudinger la reducción de azidas orgánicas con fosfinas o fosfitos a iminofosforanos, y la posterior hidrólisis de estos a las correspondientes aminas. Para más detalle ver: (a) Staudinger H. *Helv. Chim. Acta* **1919**, 2, 635. Para la cicloadición [2+2] cetena-imina ver: (b) Cooper, R. D. G.; Daugherty B. W.; Boyd, D. B. *Pure Appl. Chem.* **1987**, 59, 485. (c) Van der Steen, F. H.; Van Koten G. *Tetrahedron* **1991**, 47, 7053. (d) Georg G. I.; Ravikumar V. T. “*The Organic Chemistry of β -Lactams*”, Georg, G. I., Ed. VCH, New York, **1992**, 295. Para información sobre cetenas, ver: (e) Tidwell, T. T. *Ketenes*, Jhon Wiley & Sons Int.: Toronto (Ontario), **1995**.

³⁶ Kricheldorf, H. R.; *α -Aminoacid-N-Carboxyanhydrides and Related Heterocycles*, Springer-Verlag, Berlin, **1987**.

³⁷ (a) Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Urchegui, R.; Garcia, J. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 22, 2327. (b) Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Cuevas C.; Urchegui, R.; Linden, A. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4400.

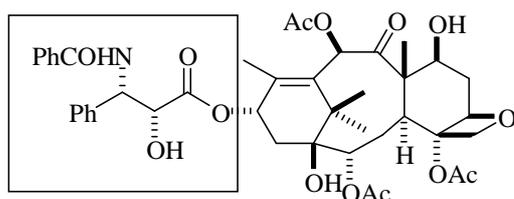
TEMPO (Esquema 9).



Esquema 9

Con fundamento en estos antecedentes, una de las ideas básicas del presente trabajo fue la de implementar la estrategia descubierta en nuestro grupo a la síntesis de α -aminoácidos β,γ -dihidroxisilados y β,ω -polihidroxisilados.

En relación al segundo objetivo de este trabajo, es preciso señalar que los β -aminoácidos hidroxisilados en general, y los glico- β -aminoácidos en particular son unidades mucho menos extendidas en la naturaleza en comparación con los α -aminoácidos. Esta desigualdad, no obstante, no los hace menos atractivos. En este sentido podemos hallar unidades estructurales de β -aminoácido hidroxisilado en compuestos de gran interés biológico. Así, por ejemplo, hallamos las isoserinas, parte fundamental, entre otros, del Taxol **29** (Figura 5). Este compuesto presenta gran relevancia dentro de las más modernas terapias contra varios tipos de Cáncer³⁸.



29 Taxol

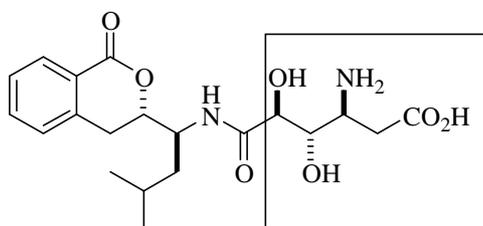
Aislamiento y determinación estructural: Wani (1971)³⁹.
 Actividad contra varios grupos de cánceres⁴⁰.
 Síntesis: Nicolaou (1994)⁴¹, Holton (1994)⁴², otras⁴³.

Figura 5^{39, 40, 41, 42, 43}.

³⁸ (a) Suffiness, M.; Cordell, G. A. *Chemistry and Pharmacology, in The Alkaloids*, Brosi, A. Ed; Academic: New York, **1985**, 25, 3. (b) Zee-Cheng, R.; Cheng, C. C. *Drugs of the Future* **1986**, 11, 45. (c) Rowinsky, E. K.; Donehower, R. C. J. *Natl. Cancer Inst.* **1990**, 82, 1247. (d) Kingston, D. G. I. *Pharm. Ther.* **1991**, 52, 1. (e) Boa, A. N.; Jenkins, P. R.; Lawrence, N. J. *Contemporary Organic Synthesis* **1994**, 1, 47. (f) Farina, V. (ed.), *The Chemistry and Pharmacology of Taxol and its Derivates*, Elsevier, New York, **1995**. (g) Lin, S.; Ojima, I. *Expert Opin. Ther. Patents* **2000**, 10, 1.

³⁹ Wani, M. C.; Taylor, H. L.; Wall, M. E.; Coggon, P.; McPhail, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 2325.

Aparte de las isoserinas, existen otros β -aminoácidos hidroxilados de interés, entre los que merece la pena destacar el representado en la Figura 6. En el anexo B se recogen otros compuestos de interés biológico que también incorporan unidades de β -aminoácidos hidroxilados.



30 AI-77B

Aislado a partir del *Bacillus pumilus*⁴⁴.
Se caracteriza por su actividad antiulcerosa⁴⁵.
Síntesis: Shioiri (1989)⁴⁶, otras⁴⁷.

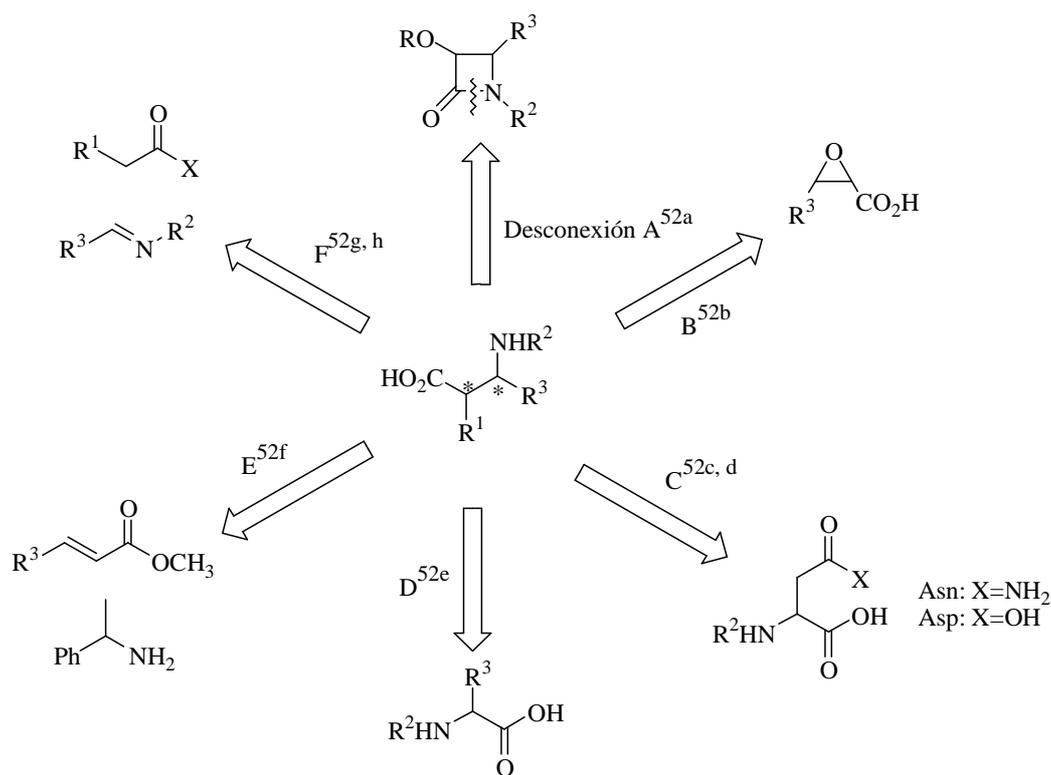
Figura 6^{44, 45, 46, 47.}

Conviene señalar en este punto que los β -aminoácidos en general han emergido en fechas recientes como unidades de gran valor. A ello ha contribuido principalmente el hecho de que estructuras oligoméricas de β -aminoácidos, llamadas β -péptidos, pueden exhibir características estructurales análogas a los α -péptidos ordinarios⁴⁸, con el valor añadido de su

- ⁴⁰ (a) Mcguire, W. P.; Rowinsky, E. K.; Rosenshein, N. B.; Grumbine, F. C.; Ettinger, D. S.; Armstrong, D. K.; Donehower, R. C. *Ann. Int. Med.* **1989**, *111*, 273. (b) Rowinsky, E. K.; Cazenave, L. A.; Donehower, R. C. *J. Natl. Cancer Inst.* **1990**, *31*, 1247. (c) Legha, S. S.; Ring, S.; Papadopoulos, N.; Raber, M.; Benjamin, R. S. *Cancer* **1990**, *65*, 2478. (d) Ettinger, D. S. *Semin. Oncol., Suppl. 3* **1993**, *20*, 46.
- ⁴¹ Nicolaou, K. C.; Yang, Z.; Liu, J. J.; Ueno, H.; Nantermet, P. G.; Guy, R. K.; Claiborne, C. F.; Renaud, J.; Coulaudouros, E. A.; Paulvannan, K.; Sorensen, E. J. *Nature* **1994**, *367*, 630.
- ⁴² (a) Holton, R. A.; Somoza, C.; Kim, H.-B.; Liang, F.; Biediger, R. J.; Boatman, P. D.; Shindo, M.; Smith, C. C.; Kim, S.; Nadizadeh, H.; Suzuki, Y.; Tao, C.; Vu, P.; Tang, S.; Zhang, P.; Murthi, K. K.; Gentile, L. N.; Liu, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1597. (b) Holton, R. A.; Kim, H.-B.; Somoza, C.; Liang, F.; Biediger, R. J.; Boatman, P. D.; Shindo, M.; Smith, C. C.; Kim, S.; Nadizadeh, H.; Suzuki, Y.; Tao, C.; Vu, P.; Tang, S.; Zhang, P.; Murthi, K. K.; Gentile, L. N.; Liu, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1599.
- ⁴³ Para otras síntesis totales o parciales del Taxol, ver: Kingston, D. G. I. *Chem. Commun* **2001**, 867.
- ⁴⁴ (a) Shimojima, Y.; Hayashi, H.; Ooka, T.; Shibukawa, M.; Iitaka, Y. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 5435. (b) Shimojima, Y.; Hayashi, H.; Ooka, T.; Shibukawa, M. *Agric. Biol. Chem.*, **1982**, *46*, 1823; *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2519.
- ⁴⁵ (a) Shimojima, Y.; Hayashi, H. *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 1370. (b) Shimojima, Y.; Shirai, T.; Baba, T.; Hayashi, H. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 3.
- ⁴⁶ (a) Hamada, Y.; Kawai, A.; Kohno, Y.; Hara, O.; Shioiri, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1524.
- ⁴⁷ (a) Mukai, C.; Motonori, M.; Hanaoka, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 913-917. (b) Broady, S. D.; Rexhausen, J. E.; Thomas, E. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1803.
- ⁴⁸ (a) Iverson, B. L. *Nature* **1997**, *385*, 113. (b) Seebach, D.; Matthews, J. L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1997**, 2015. (c) Koert, U. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 11836. (d) Gellman, S. H. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 173. (d) Kortemme, T.; Ramírez-Alvarado, M.; Serrano, L. *Science* **1998**, *281*, 253.

mayor resistencia a la hidrólisis enzimática⁴⁹. Por estas dos razones fundamentales, los β -péptidos se han revelado como agentes peptidomiméticos eficaces y su desarrollo como compuestos terapéuticos innovadores está siendo investigado con intensidad⁵⁰.

Tanto la preparación de β -aminoácidos polihidroxilados como la de C-glicopéptidos son áreas relativamente poco exploradas. La síntesis de β -aminoácidos⁵¹ en general sí ha sido objeto de atención durante los últimos años y las principales aproximaciones se recopilan en el siguiente esquema⁵².



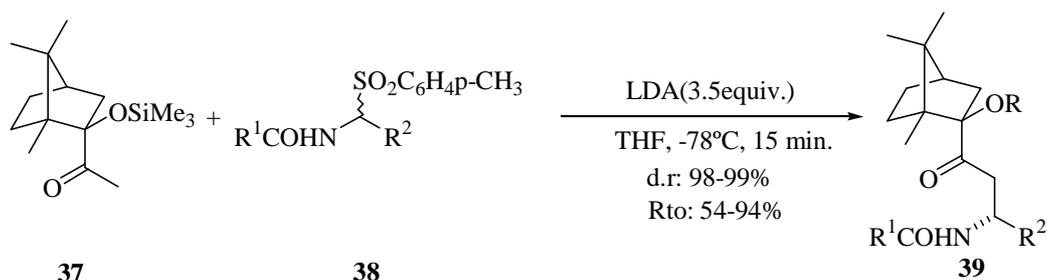
Esquema 10

⁴⁹ β -péptidos que muestran propiedades biológicas, ver: (a) Sparks, M. A.; Williams, K. W.; Whitesides, G. M. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 778. (b) Gademann, K.; Ernst, M.; Hoyer, D.; Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1999**, *38*, 1223. (c) Borman, S. *Chem Ing. News* **1999**, June 28, 27. (d) Porter, E. A.; Wang, X.; Lee, H.-S.; Weisblum, V. B.; Gellman, S. H. *Nature* **2000**, *404*, 565. (e) Longobardo, L.; Melck, D.; Siciliano, R.; Santini, A.; Di Marzo, V.; Cammarota, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1185.

⁵⁰ (a) J. F. Fisher, A. W. Harrison, G. L. Bundy, K. F. Wilkinson, B. D. Rush, M. J. Ruwart, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 3140. (b) Sparks, M. A.; Williams, K. W.; Whitesides, G. M. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 778.

⁵¹ (a) Cole, D. C. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 9517. (b) Juaristi, E.; Quintana, D. *Aldrichimia Acta*, **1994**, *27*, 3. (c) Cardillo, .; Tomasini, C. *Chem. Soc. Rev.* **1997**, 117.

⁵² Juaristi, E; *Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids*, Wiley-VCH, New York, **1997**: (a) Palomo, C. en ref. 52, p. 279. (b) Pericás, M. A. en ref. 52, p. 373. (c) Gmeiner, P. en ref. 52, p. 67. (d) Jefford, C. W.; McNulty, J. en ref. 52, p. 83. (e) Seebach, D. en ref. 52, p. 105. (f) Juaristi, E. en ref. 52, p. 139. (g) Davis, F. A. en ref. 52, p. 127. (h) Arend, M.; Westermann, B.; Rish, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1044.



Esquema 13

Este descubrimiento ha contribuido a resolver dos aspectos problemáticos dentro de la metodología de Mannich: la escasez de enolatos quirales eficaces, particularmente en el caso de enolatos no sustituidos en la posición α ⁵⁶; y la virtual ausencia de métodos eficaces con azometinos derivados de aldehídos enolizables.

Finalmente, un tipo de péptidos polihidroxilados de gran relevancia y diversidad lo constituyen los glicopéptidos⁵⁷, compuestos integrados por la unión, a través de un resto serina o asparagina (Figura 7), entre un péptido y un azúcar, este último constituido generalmente por un di- o polisacárido.

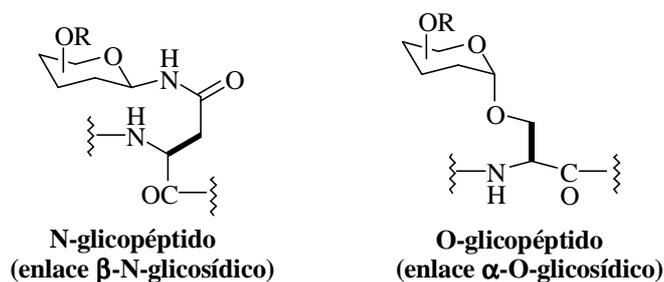


Figura 7: Estructura general de los glicopéptidos naturales.

En este contexto, estructuras de β -péptidos que incorporen restos glicólicos en la cadena son inéditos hasta la fecha. Dichas estructuras, a las que nos podemos referir con el término glico- β -péptidos, serían formalmente análogas a los glicopéptidos naturales, compuestos con una variedad y significación biológica muy importantes. Los glicopéptidos

⁵⁶ (a) Davies, S. G.; Broadley, K. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1743. (b) Braun, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 24. (c) Liebeskind, L. S.; Welker, M. E.; Fleng, R. W.; *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 6328. (d) Shono, T.; Kise, N.; Sanda, F.; Ohi, S.; Tsubata, K. *Tetrahedron Lett* **1988**, 29, 231. (g) Braun, M.; Sacha, H. *J. Prakt. Chem.* **1993**, 335, 653. (d) Shimizu, M.; Kooriyama, Y.; Fujisawa, T. *Chem. Lett.* **1994**, 2419. (e) Braun, M. In *Houben-Weyl: Stereoselective Synthesis: Vol. E2/13*, Helmchen, G.; Hoffmann, R. W.; Mulzer, J.; Schaumann, E.; Eds.; Thieme Verlag: Stuttgart, **1996**, 133.

⁵⁷ (a) Herzner, H.; Raipen, T.; Schultz, M.; Kunz, H. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 4495. Para revisiones de O-glicopéptidos, ver: (b) Saha, U. K.; Roy, R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7697. Para revisiones de N-glicopéptidos, ver: Arsequell, G.; Valencia, G. *Tetrahedron Asymmetry* **1999**, 10, 3045.

naturales (también llamados nativos) desempeñan funciones muy diversas y se les atribuye un papel fundamental en los procesos de reconocimiento celular operante, por ejemplo, en las interacciones antígeno-anticuerpo y en la replicación celular. Mientras que la fracción glicosídica es la responsable principal del mecanismo de reconocimiento, la función peptídica efectúa el tipo de acción específica. El aislamiento de cantidades suficientes de los glicopéptidos naturales para su estudio es una tarea compleja, mientras que su síntesis química sigue siendo hoy por hoy prácticamente inabordable. Como respuesta a esta situación las investigaciones se han dirigido fundamentalmente hacia el diseño de miméticos⁵⁸, cuya preparación sea más factible.

Entre los principales miméticos de glicopéptidos desarrollados hasta la fecha se hallan los que de forma general se han representado en la siguiente figura.

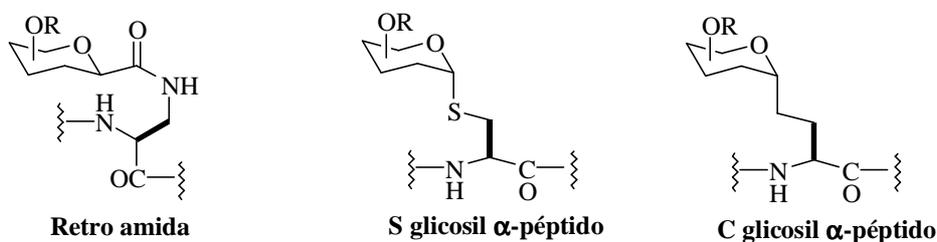


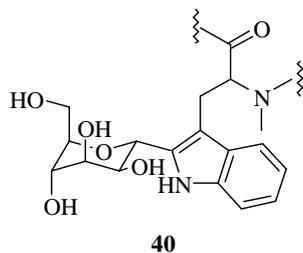
Figura 8: Estructura general de glicopéptidos miméticos.

Debido a la labilidad relativa de los enlaces N- y O-glicosídico frente a la hidrólisis, en comparación con la elevada estabilidad del enlace C-glicosídico, los C-glicopéptidos presentan potenciales ventajas con vistas a su desarrollo como agentes terapéuticos⁵⁹. Salvo raras excepciones, como la que se representa en la Figura 9 que corresponde a una estructura encontrada en la RNAsa humana, los C-glicósidos que se conocen han sido preparados por síntesis química⁶⁰.

⁵⁸ Macaurelle, L.; Bertozzi, C. R. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1384.

⁵⁹ (a) *Glycobiology and Carbohydrate Recognition*; Kobata, A. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 319. (b) Dwek, R. A. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 683. (c) *Carbohydrates in Drug Design*; Witezack, Z. J.; Neforth, K. A.; Eds.; Marcel Dekker: New York, **1997**. (d) Wang, L. X.; Tang, M.; Suzuki, T.; Kitajima, K.; Ionue, Y.; Fan, J. Q. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11137. (e) Davis, A. P.; Wareham, R. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2978. (f) Nicolau, K. C.; Mitchell, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 1577.

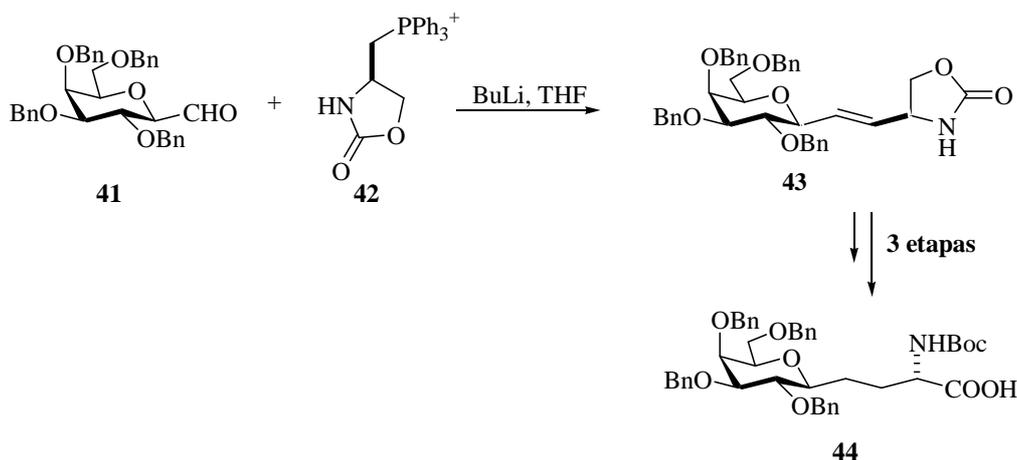
⁶⁰ Para revisiones de C-glicoaminoácidos, ver: (a) Postema, M. H. D., “*C-Glycoside Síntesis*”, CRC Press., Inc., Boca Raton (Florida), **1995**. (b) Dondoni, A.; Marra, A. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4395. Para revisiones de C-glicopéptidos, ver: (c) Taylor, C. M. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11317. (d) Dechantsreiter, M. A.; Burkhart, F.; Kessler, H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 253. Síntesis de C-glico- α -aminoácidos, ver: (d) Wong, C-H.; Vincent, S. P.; Schileyer, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4400. Síntesis de C-glico- α -péptidos, ver: (e) Ricci, M.; Madariaga, L.; Skrydstrup, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 242. Síntesis de C-glicósidos, ver: (f) Levy,



Aislamiento⁶¹.
 Determinación estructural⁶².
 Síntesis: Ito (1999)⁶³.

Figura 9^{61, 62, 63}.

Una contribución importante en este campo ha sido el trabajo desarrollado por Bednarski⁶⁴ para la síntesis de C-glico- α -aminoácidos (Esquema 14). La condensación del C-glicosil aldehído **41** con el reactivo de Wittig **42** es la etapa clave del proceso que conduce a la oxazolidinona **43**, que pudo ser posteriormente elaborada hasta el C-glico- α -aminoácido **44** deseado.



Esquema 14

Más recientemente Toone y colaboradores⁶⁵ han descrito la síntesis de C-glico α -aminoácidos **47** mediante la utilización de una hidrogenación catalítica asimétrica (Esquema

D. E.; Tang, C. *The Chemistry of C-Glycosides*, Ed. Baldwin, J. E., Tetrahedron Organic Chemistry Series, Elsevier Science Ltd., Oxford (UK), **1995**. (g) Khan, S. M.; O'Neill, A. *Modern Methods in Carbohydrate Synthesis*, Harwod Academic Publishers, **1996**. (h) Du, Y.; Linhardt, J. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9913.

⁶¹ Hofsteenge, J.; Müller, D. R.; Beer, T.; Löffler, A.; Vliegthart, J. F. G. *Biochemistry* **1994**, *33*, 13524.

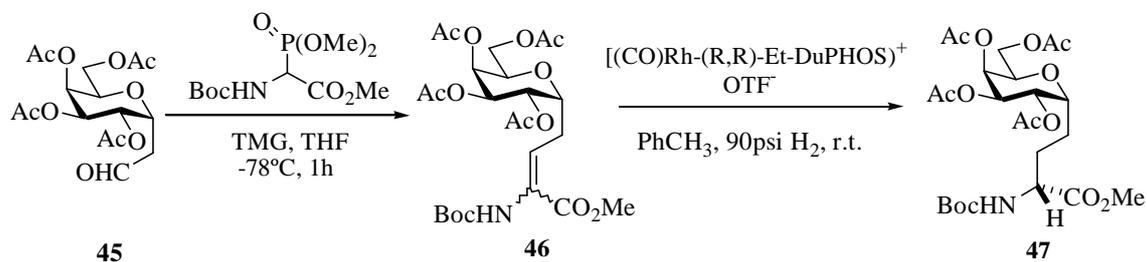
⁶² Vliegthart, J. F. G.; Casset, F. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1998**, *8*, 565.

⁶³ Manabe, S.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9754.

⁶⁴ Bertozzi, C. R.; Cook, D. G.; Kobertz, W. R.; Gonzalez-Scarano, F.; Bednarski, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10639.

⁶⁵ Debenham, D. S.; Debenham, J. S.; Burk, M. J.; Toone, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9897.

15). Los excesos diastereoméricos conseguidos en la formación del correspondiente C-glicoaminoácido han sido altos, llegando en algunos casos a ser superiores al 95%.



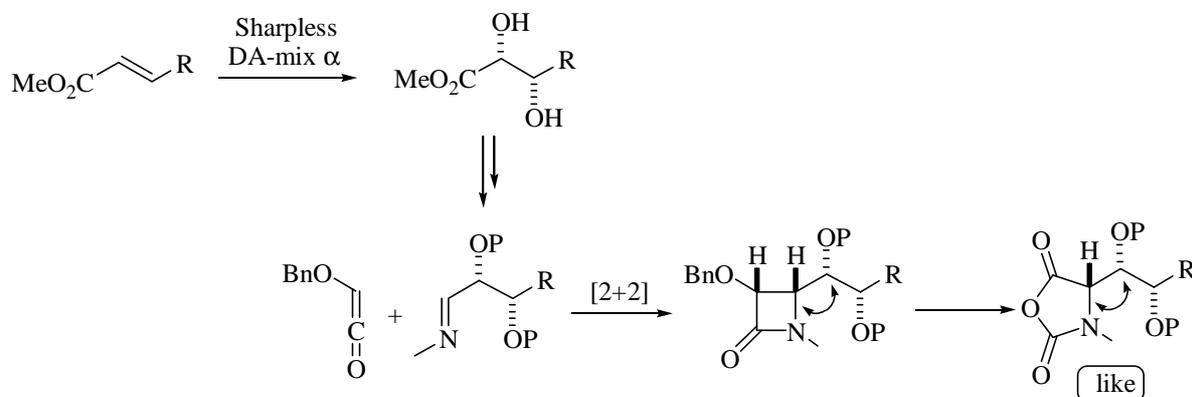
Esquema 15

Es llamativo, sin embargo, que hasta donde hemos podido averiguar nosotros, no se halla descrito ningún método general de acceso a C-glico β -aminoácidos.

Objetivos

De acuerdo con las líneas expuestas anteriormente nos propusimos como primer objetivo general la síntesis de NCAs hidroxilados tanto de configuración relativa 4,1'-*like* como 4,1'-*unlike* a partir de las correspondientes β -lactamas⁶⁶.

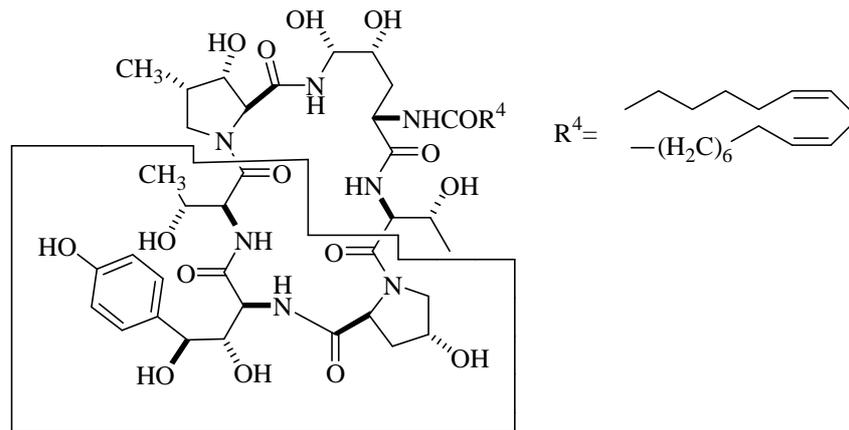
La síntesis de los NCAs hidroxilados de configuración relativa *like* fue planteada según la secuencia recogida en el Esquema 16, siendo las tres etapas claves del proceso: la reacción de dihidroxilación asimétrica de Sharpless; la cicloadición [2+2] de cetenas a iminas; y la reacción de escisión oxidativa de 3-hidroxi β -lactamas a NCAs, descrita previamente en nuestro laboratorio.



Esquema 16

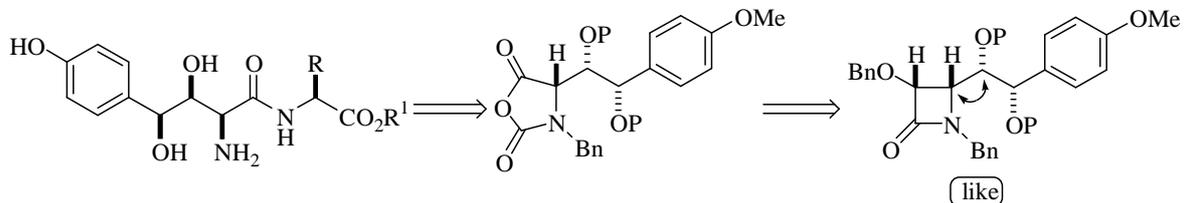
Una vez resuelto el objetivo anterior, nos planteamos como aplicación la síntesis del fragmento peptídico sudoeste de la echinocandina B (Figura 10) de acuerdo con la secuencia de retrosíntesis contemplada en el Esquema 17. En dicha síntesis, el aspecto fundamental lo constituiría la preparación de la (2S, 3S, 4S)-3,4-dihidroxiomotirosina, unidad estructural clave, según la aproximación reflejada en el Esquema 17.

⁶⁶ Seebach y Prelog propusieron en 1982 el uso de los descriptores *like* (*l*) y *unlike* (*u*) para describir la configuración relativa de los productos o sustratos que incorporan dos centros de quiralidad: (R-R) ó (S-S) para *like* y (R-S) ó (S-R) para *unlike*. Seebach, D.; Prelog, V. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 654.



Echinocandina B

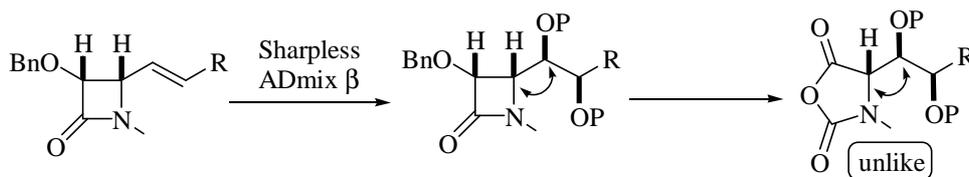
Figura 10



(2S,3S,4S)-3,4-dihydroxihomotirosina.

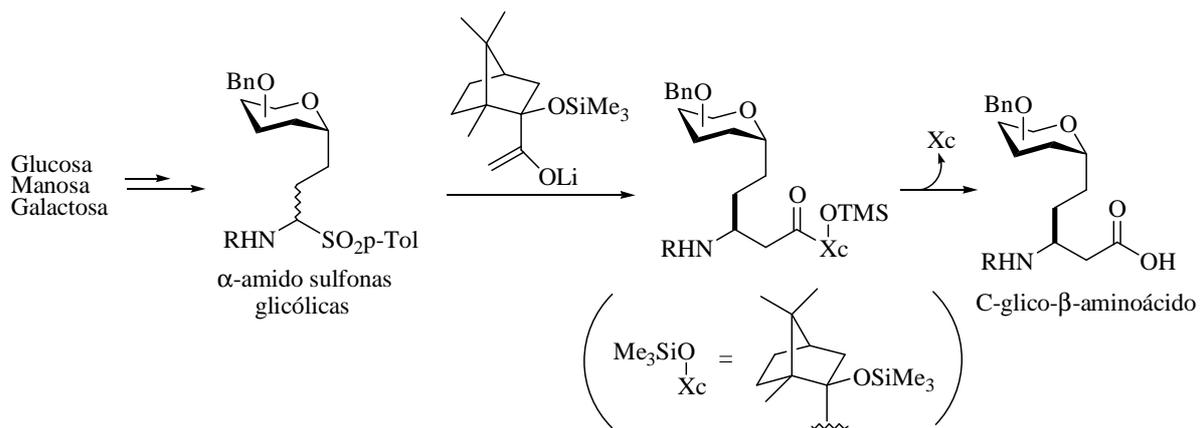
Esquema 17

La síntesis de NCAs hidroxilados de configuración relativa *unlike* se planteó sobre la base de una inversión de etapas en la secuencia de reacciones. Así, ésta (Esquema 18) consistiría en la preparación de 4-vinil β -lactamas y posterior dihidroxilación asimétrica de Sharpless, seguida de cicloexpansión.



Esquema 18

En un segundo apartado nos propusimos la síntesis de C-glico- β -aminoácidos utilizando como herramienta para ello la reacción de Mannich asimétrica descrita previamente en nuestro laboratorio. Las etapas clave deberían ser la preparación de las α -amido sulfonas glicólicas; la reacción de Mannich de estas con el enolato lítico del 2-endo-acetilisborneol, y la desprotección final para la obtención del correspondiente C-glico- β -aminoácido (Esquema 19).



Esquema 19

Finalmente, nos propusimos demostrar la viabilidad del método a desarrollar para el acceso a péptidos que incorporen dichas unidades de C-glico- β -aminoácidos Figura 11.

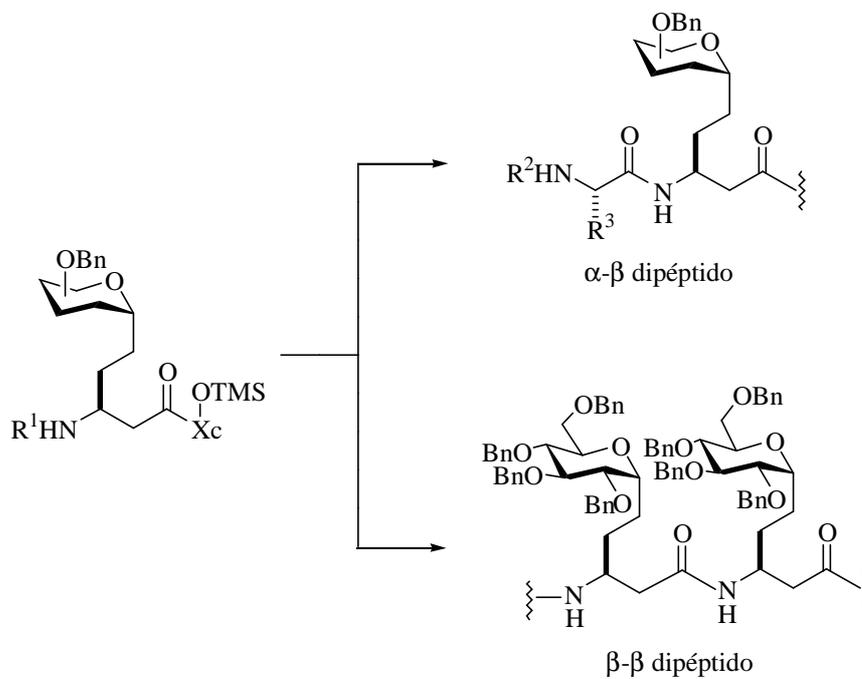


Figura 11

Resultados y discusión

2. Resultados y discusión.

2.1. Capítulo I: Nuevas metodologías de acceso a α -aminoácidos polihidroxiados y péptidos.

2.1.1. Antecedentes y planteamiento.....	29
2.1.2. Resultados y discusión.....	37
2.1.2.1. Síntesis de 3-oxi-4-(1',2'-dihidroxiálquil)- β -lactamas de configuración 4, 1'-like....	37
2.1.2.2. Síntesis de un fragmento peptídico de la echinocandina B.....	51
2.1.2.3. Síntesis de 3-oxi-4-(1',2'-dihidroxiálquil)- β -lactamas de configuración 4, 1'- unlike.....	59
2.1.2.3.1. Síntesis de 3-oxi-4-vinil- β -lactamas.....	59
2.1.2.3.1.1. Síntesis de 4-(2-arylvinil)- β -lactamas por olefinación de Wittig-Horner.....	61
2.1.2.3.1.2. Síntesis de 4-(2-arylvinil)- β -lactamas.....	66
2.1.2.3.2. Síntesis de 3-oxi-4-(1',2'-dihidroxiálquil)- β -lactamas vía dihidroxilación asi- métrica de 3-oxi-4-vinil- β -lactamas.....	68

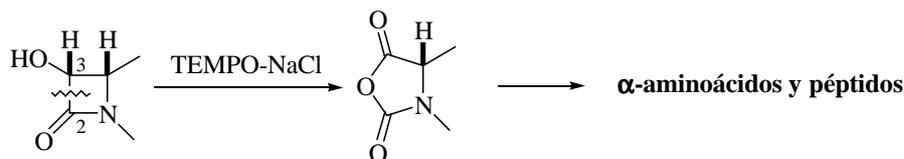
2.1.1 Antecedentes y planteamiento.

Como se ha indicado en la parte introductoria existen escasos métodos para la síntesis de unidades de α -aminoácido β,γ -dihidroxiados. Además, en todos ellos la posterior incorporación de la unidad de aminoácido en una cadena peptídica requiere de etapas adicionales de protección del grupo amino y activación del grupo carboxilo.

Nuestro grupo de investigación ha desarrollado un procedimiento de escisión del enlace C₂-C₃ de las β -lactamas (Esquema 20) para dar lugar a formas activadas de α -aminoácidos⁶⁷, más concretamente a N-carboxianhídridos de α -aminoácidos (NCAs)⁶⁸. Los NCAs, que también pueden ser considerados como carbamatos internos de α -aminoácidos, han sido ampliamente utilizados en síntesis peptídica ya que ofrecen la protección del grupo amino y la activación del grupo carboxilo de forma simultánea, lo que permite llevar a cabo reacciones de acoplamiento peptídico.

⁶⁷ (a) Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Gamboa, I.; Oiarbide, M. *Amino Acids* **1999**, *16*, 321. (b) Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Gamboa, I.; Oiarbide, M. *Pur. Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1763. (c) Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Gamboa, I.; Oiarbide, M. *Synlett* **2001**, *12*, 1813.

⁶⁸ Para revisiones sobre NCAs, ver: (a) Kricheldorf, H. R. *α -Amino Acid N-Carboxy Anhydrides and Related Heterocycles*; Springer-Verlag: Berlín **1987**.



Esquema 20

En la Figura 12 se muestran los tipos de NCAs más representativos previamente sintetizados por este procedimiento en nuestro laboratorio.

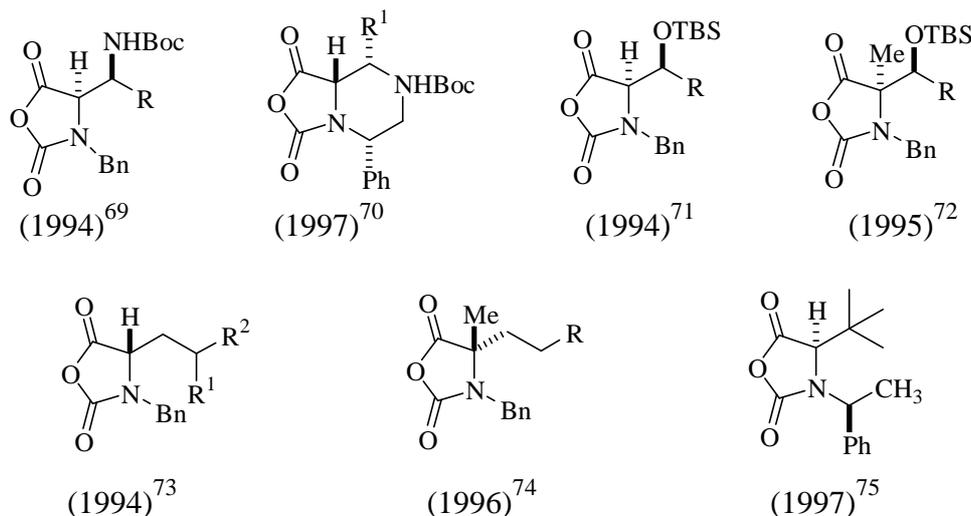


Figura 12

Tomando como base esta metodología previa desarrollada en nuestro laboratorio, una síntesis de α -aminoácidos β,γ -dihidroxilados con su grupo amino protegido y su grupo ácido activado, representado por su correspondiente NCA (Esquema 21), parecía factible. De esta manera su incorporación posterior en péptidos sería viable.

⁶⁹ (a) Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Gamboa, I.; Carreaux, F.; Cuevas C.; Maneiro, E.; Ontoria, J. M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3123. (b) Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Cabré, F.; Cuevas C.; Munt, S.; Odriozola, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2725.

⁷⁰ Palomo, C.; Gamboa, I.; Cuevas C.; Boschetti, C.; Linden, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4643.

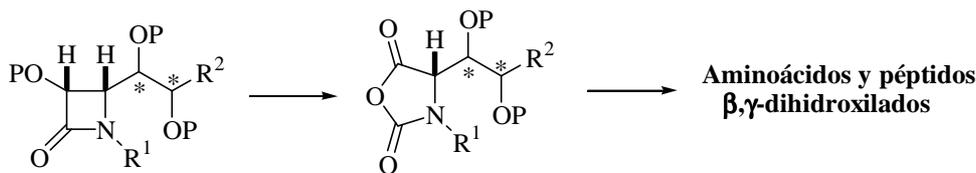
⁷¹ (a) Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Cabré, F.; García, J. M.; Odriozola, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2721. (b) Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Cuevas C.; Urchegui, R.; Linden, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4400.

⁷² (a) Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Urchegui, R.; García, J. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 2327. (b) Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; García, J. M.; Galarza, R.; Legido, M.; Urchegui, R.; Román, P.; Luque, A.; Server-Carro, J.; Linden, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2070.

⁷³ Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Gamboa, I.; Maneiro, E.; Odriozola, B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1505.

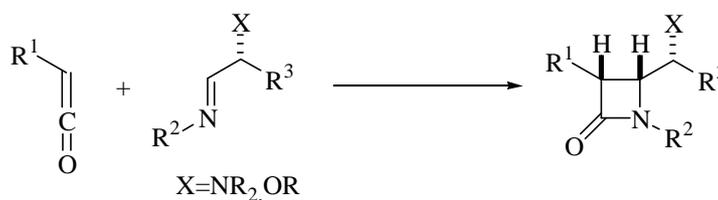
⁷⁴ Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Gamboa, I.; Odriozola, B.; Urchegui, R. Görls, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 1269.

⁷⁵ Palomo, C.; Gamboa, I.; Odriozola, B.; Linden, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3093.



Esquema 21

A este respecto, y en relación a la preparación de los compuestos β -lactámicos precursores, nuestro grupo de investigación y otros⁷⁶ han descrito la cicloadición [2+2] de iminas quirales portadoras de un enlace C-X en α al carbono imínico (X siendo oxígeno o nitrógeno) con cetenas aquirales. La reacción de cicloadición transcurre con excelente estereoselectividad, obteniéndose las *cis*- β -lactamas correspondientes como cicloaductos exclusivos o mayoritarios (Esquema 22).



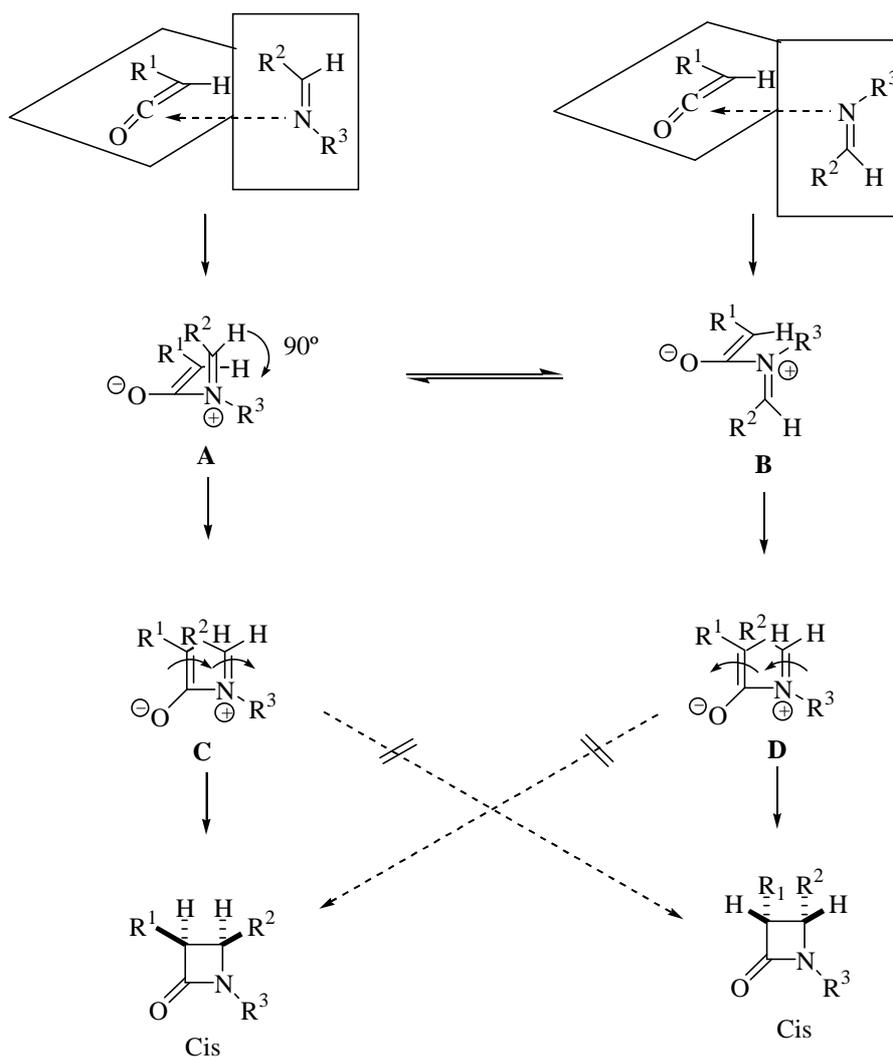
Esquema 22

El mecanismo de esta reacción ha sido estudiado con cierta extensión por nuestro grupo⁷⁷ y otros⁷⁸, pudiéndose explicar la formación mayoritaria del cicloaducto *cis* sobre la base de las rutas ilustradas en el Esquema 23.

⁷⁶ (a) Hubschwerlen, C.; Schmid, G. *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 2206. (b) Evans, D. A.; Sjögren, E. B. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3783. (c) Bose, A. K.; Hedge, V. R.; Wagle D. R.; Bari S. S.; Manhas, M. S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 161. (d) Wagle, D. R.; Garai, C.; Chiang J.; Monteleone M.; Kurys B. E.; Strohmeyer, T. W.; Hedge, V. R.; Manhas, M. S.; Bose A. K. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4227. (e) Hegedus, L. S.; Montgomery, J.; Narukawa, Y.; Snustad, D. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 5784. (f) Palomo, C.; Cossío F. P.; Ontoria J. M.; Odriozola, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3105. (g) Palomo, C.; Cossío F. P.; Cuevas, C. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3109. (h) Palomo, C.; Cossío F. P.; Cuevas, C.; Lecea, B.; Mielgo, A.; Román, P.; Luque, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9360. (i) Frazier, J. W.; Staszak, M. A.; Weigel, L. O. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 857. (j) Kobayashi, Y.; Takemoto, Y.; Kamijo, T.; Harada, H.; Ito, Y.; Terashima, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1853. (k) Banik, B. K.; Manhas, M. S.; Kazula, Z.; Barakat, K. J.; Bose A. K. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3606. (l) Terashima, S. *Synlet* **1992**, 691.

⁷⁷ Palomo, C.; Cossío F. P.; Cuevas, C.; Lecea, B.; Mielgo, A.; Román, P.; Luque, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9360.

⁷⁸ (a) Hegedus, L. S.; Montgomery, J.; Narukawa, Y.; Snustad, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 770. (b) Sordo, J. A.; Gonzalez, J.; Sordo, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6249. (c) Cossío, F. P.; Ugalde, U.; López, X.; Lecea, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 995. (d) Cossío, F. P.; Arrieta, A.; Lecea, B.; Ugalde, U. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2085.

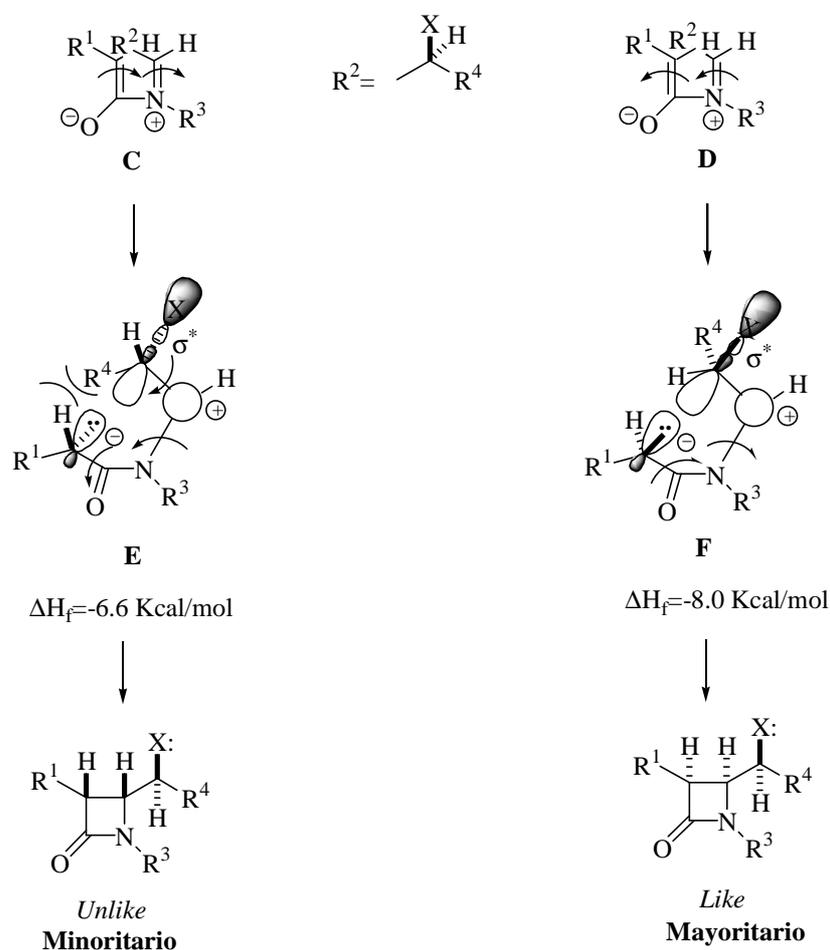


Esquema 23

Dicho mecanismo consta de dos etapas: en la primera de ellas tendría lugar la aproximación de la cetena y la imina según las dos orientaciones representadas, para dar los dos intermedios zwitteriónicos **A** y **B**, y en la segunda se produciría el cierre conrotatorio que conduce a la formación del enlace C₃-C₄ del anillo de las dos posibles β-lactamas. Como se puede observar en el esquema, sólo está permitido uno de los sentidos del cierre conrotatorio para cada intermedio **C** y **D** debido a que el otro sentido de cierre estaría dificultado por el cruce entre el hidrógeno de la cetena y el grupo R² de la imina. Con esto se justificaría el cierre preferencial que conduce al anillo *cis*.

En cuanto a la formación preferencial de los isómeros *cis-like* frente a las *cis-unlike*, ésta ha de estar relacionada con la barrera energética asociada a los estados de transición correspondientes a los dos posibles cierres conrotatorios de los intermedios **C** y **D** que dan

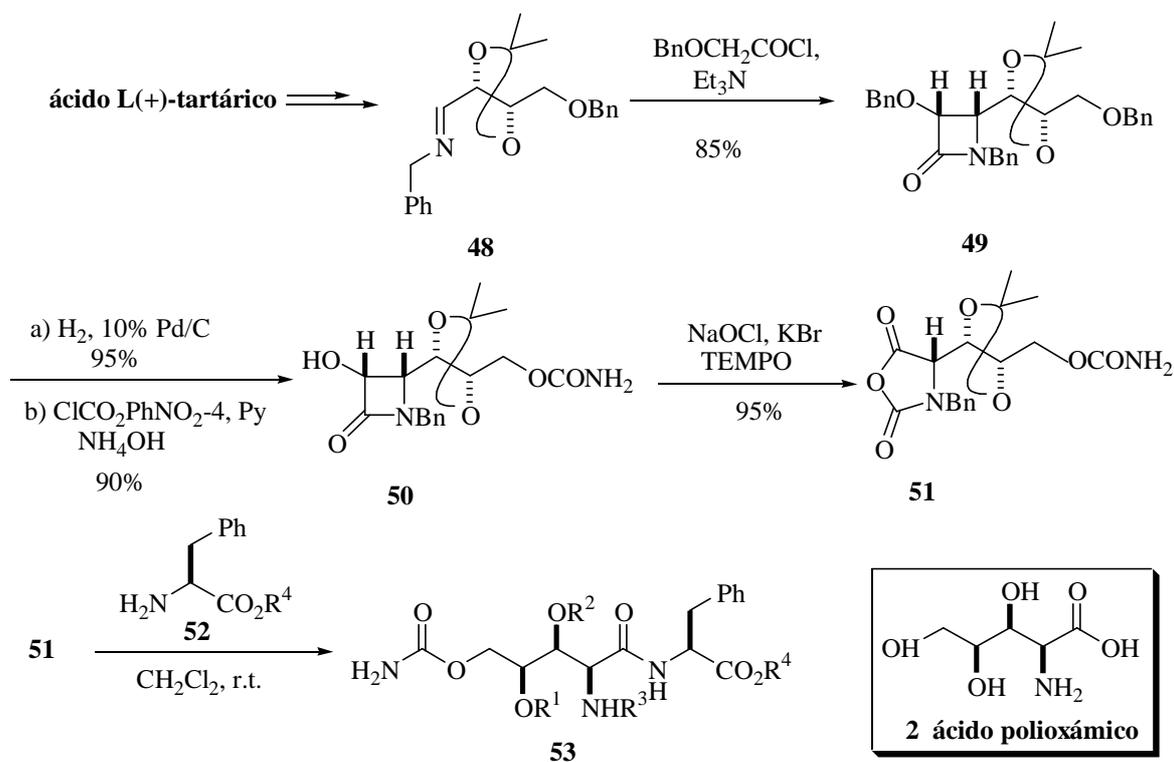
lugar al anillo (Esquema 24). Así, en estudios semiempíricos de tipo AM1 llevados a cabo en nuestro grupo de investigación sobre la reacción entre cetenas aquirales e iminas derivadas de aldehídos con un sustituyente electroatrayente (N, O) en la posición α , se comprobó que el estado de transición **F** es más favorable que el **E**. La diferencia de energía entre **F** y **E** puede ser explicada en base al mayor o menor efecto estereoelectrónico estabilizador ejercido por el orbital σ^* del enlace C-X sobre el orbital p del carbono C₃. La disposición lineal que adoptan ambos orbitales en el intermedio **F** se halla algo distorsionada en el estado de transición **E** debido al efecto estérico ejercido por el grupo R⁴. Esta interacción estabilizadora conllevaría, tal y como lo describe Evans⁷⁹, a una orientación del enlace C-X antiperiplanar al enlace entre los carbonos C₃ y C₄ de la β -lactama en fase de formación.



Esquema 25

⁷⁹ Evans, D. A.; Willians, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5065.

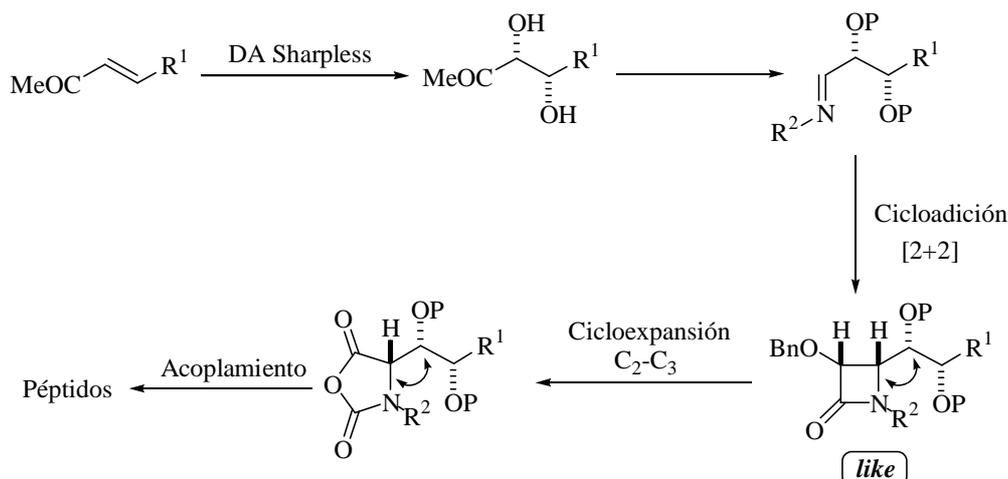
Planteada sobre esta base, con anterioridad al trabajo de esta tesis, Esnal⁸⁰ había llevado a cabo la síntesis de péptidos derivados del ácido polioxámico (Esquema 26) a través del acoplamiento directo entre un NCA polihidroxilado obtenido del *chiral pool* y ésteres bencílicos de α -aminoácidos.



Esquema 26

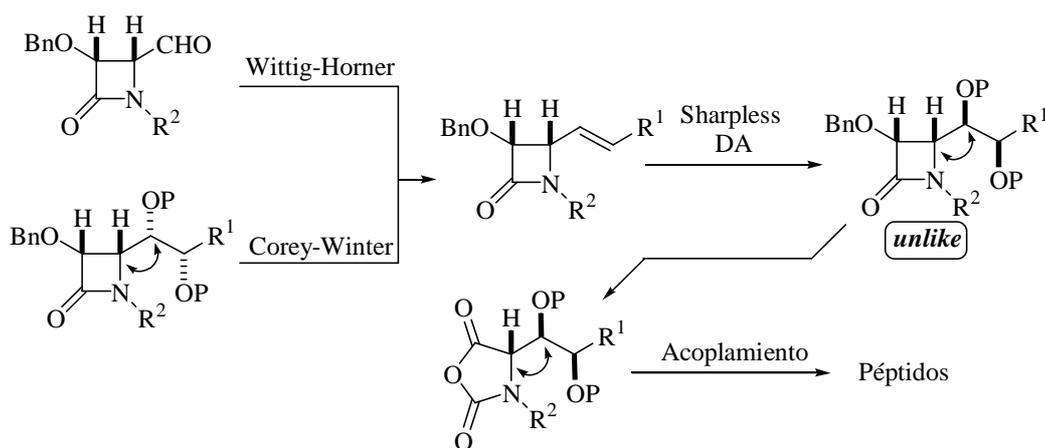
Nosotros pensamos que la utilización de la dihidroxilación asimétrica de Sharpless sobre compuestos carbonílicos α - β insaturados permitiría extender el método al aumentar casi indefinidamente el número de dihidroxi iminas accesibles, y dejar de depender de las limitaciones de disponibilidad que ofrece el *chiral pool*. La realización práctica de esta idea abriría las puertas a la síntesis de toda una familia de NCAs dihidroxilados y a los eventuales péptidos derivados (Esquema 27).

⁸⁰ (a) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Esnal, A. *Chem. Commun.* **1997**, 691. (b) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Esnal, A.; Landa, A.; Miranda, J. I.; Linden, A. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5838. (c) Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Ganboa, I. Oiarbide, M. *Pure Appl. Chem.* **2000**, 72, 1763.



Esquema 27

Esta vía permitiría acceder a aquellos péptidos que incorporen unidades de aminoácidos dihidroxilados con una configuración relativa *like*. Con objeto de extender las posibilidades de la ruta a desarrollar, más adelante nos propusimos utilizar de nuevo la dihidroxilación asimétrica de Sharpless como instrumento de introducción de los grupos hidroxilo en otro lugar posterior de la secuencia de reacción, lo que eventualmente permitiría acceder a la correspondiente serie *unlike* de la misma familia de compuestos. La etapa clave de esta segunda ruta (Esquema 28) estribaría en la preparación de las (E)-4-vinil β -lactamas no racémicas, utilizando para ello bien la olefinación de una 4-formil β -lactama (Reacción de Wittig-Horner) o bien la síntesis de alquenos a partir de 4-dihidroxiálquil β -lactamas (Reacción de Corey-Winter⁸¹), seguida de una dihidroxilación asimétrica de Sharpless.



Esquema 28

⁸¹ Corey, E. J.; Winter, R. A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2677.

Una vez quedaran establecidas los protocolos antes expuestos para acceder a NCAs dihidroxilados, nuestro propósito fue la aplicación de la metodología mencionada en la síntesis del fragmento sudoeste de la echinocandina B que se halla recuadrado en la Figura 13. Del tripéptido a sintetizar, la unidad clave es la que corresponde al aminoácido (2S, 3S, 4S)-3,4-dihidroxi-homotiroxina, cuya retrosíntesis se muestra en el Esquema 29.

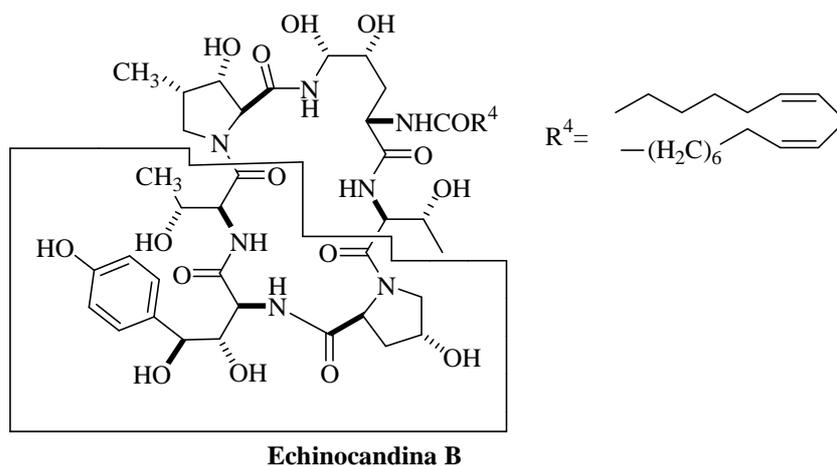
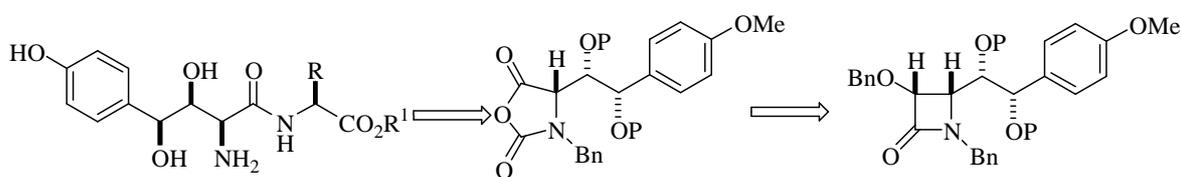


Figura 13

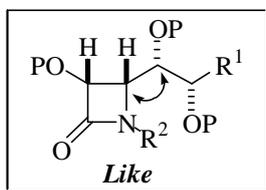


Esquema 29

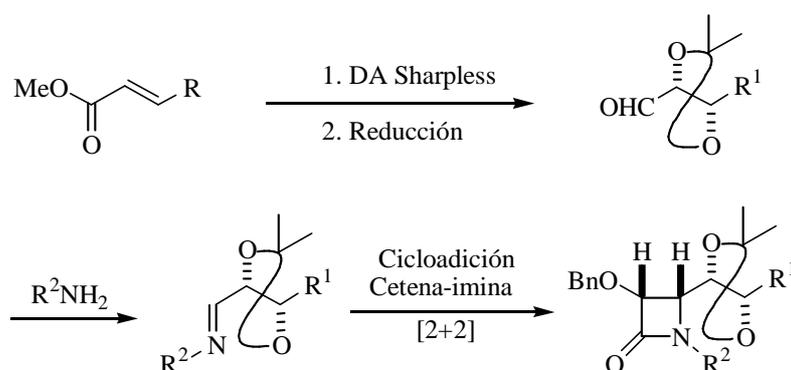
En los apartados subsiguientes se describe la realización de estos tres planteamientos.

2.1.2. Resultados y discusión.

2.1.2.1. Síntesis de 3-oxi-4-(1',2'-dihidroalquil)-β-lactamas de configuración 4, 1'-like.

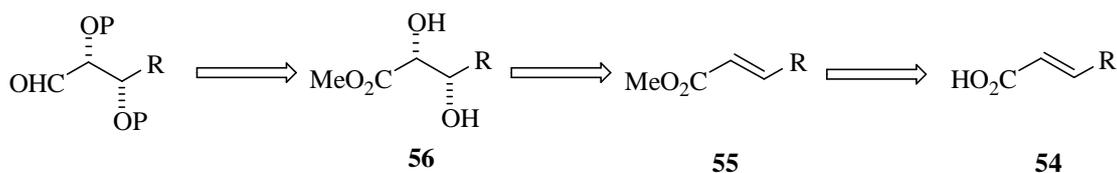


La preparación de las β-lactamas deseadas se llevó a cabo según la secuencia general señalada en el Esquema 30.



Esquema 30

En una primera etapa se procedió a la preparación de los aldehídos α,β-dihidroalquilados convenientemente protegidos, a partir de los correspondientes ácidos carboxílicos α,β-insaturados **54**.

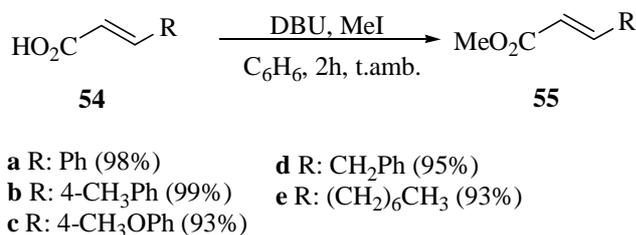


- a R: Ph
- b R: 4-CH₃Ph
- c R: 4-CH₃OPh
- d R: CH₂Ph
- e R: (CH₂)₆CH₃

Esquema 31

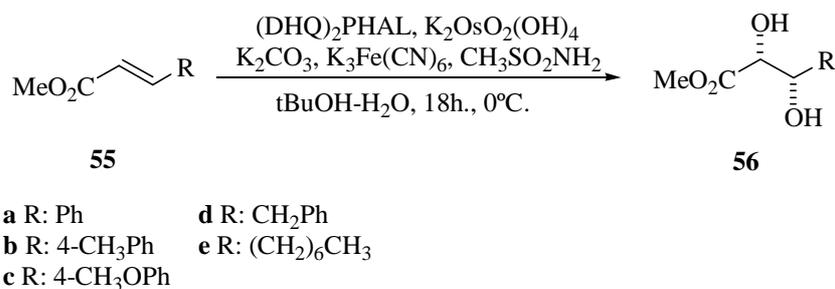
En primer lugar (Esquema 32) se prepararon los ésteres metílicos **55a-e** por tratamiento de los ácidos carboxílicos **54** con yoduro de metilo y DBU de acuerdo con el procedimiento

descrito en la bibliografía⁸². En los 5 casos estudiados (tres con grupo R aromático y dos con R alifático) se obtuvieron los ésteres metílicos con rendimientos prácticamente cuantitativos.



Esquema 32

Una vez obtenidos los ésteres metílicos **55a-e**, se procedió a la preparación enantioselectiva de los derivados α,β -dihidroxisados, utilizando el procedimiento de Sharpless⁸³. Así, sobre una suspensión compuesta por un 0.01 mmol de [K₂OsO₂(OH)₄], 0.01 mmol de (DHQ)₂-PHAL, 3 mmol de K₃Fe(CN)₆, 3 mmol K₂CO₃ y 1 mmol de metanosulfonamida en una mezcla de H₂O y t-BuOH, enfriada a 0°C, se adicionó 1 mmol del éster metílico α,β -insaturado **55** correspondiente. La mezcla de reacción se dejó que alcanzara la temperatura ambiental, y fue agitada vigorosamente durante 18 horas. Tras el procedimiento habitual de aislamiento que fue seguido de purificación por recristalización en EtOH, se obtuvieron los correspondientes productos dihidroxisados **56**, con rendimientos que oscilaron entre el 85 y 95%, y con excesos enantioméricos superiores al 99%, tal como puede apreciarse en la Tala 1.



Esquema 33

⁸² (a) Ono, N.; Yamada, T.; Saito, T.; Tanaka, K.; Kaji, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1978**, *51*, 2401. (b) *Org. Prep.Proc. Inter.* **1980**, *12*, 225. Para otros procedimientos de esterificación de ácidos carboxílicos, ver: (c) Haslam, E. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2409. (d) Siddiqui, B. S.; Begun, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 9059.

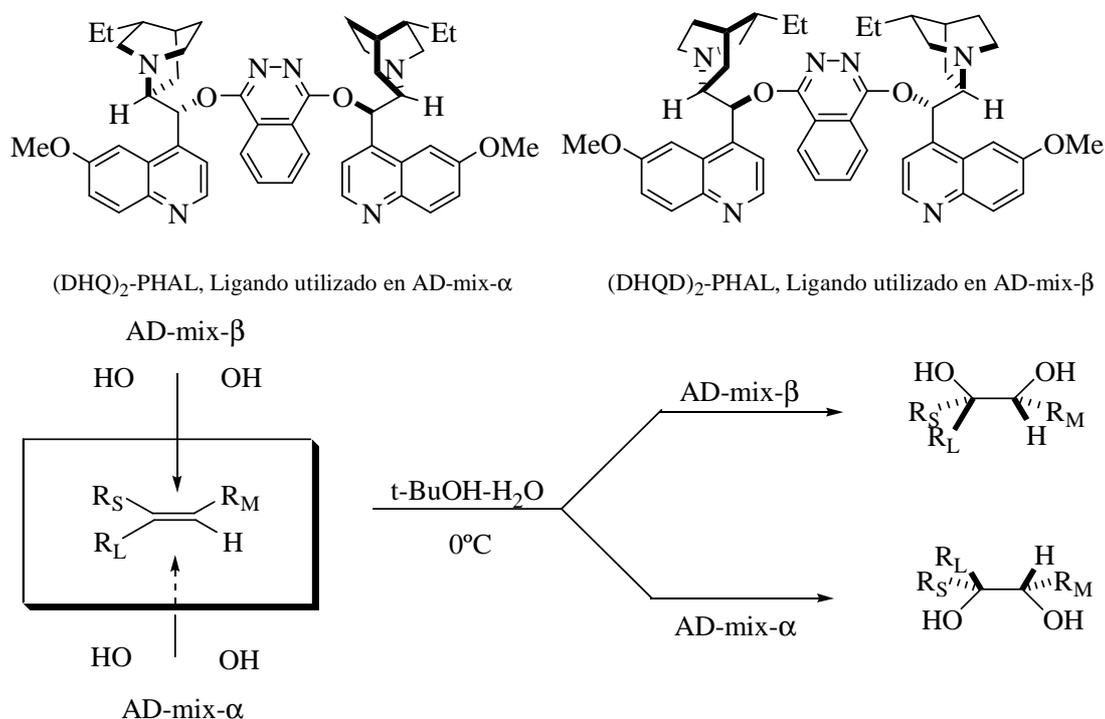
⁸³ (a) Sharpless, K. B.; Amberg W.; Bennani, Y. L.; Gerard, A.; Crispino, G. A.; Hartung, J.; Jeong, K. S.; Kwong, H. L.; Morikawa, K.; Wang, Z. M.; Xu, D.; Zhang, X. L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768. Para revisiones, ver: (b) Lohray, B. B. *Tetrahedron: Asymmetry.* **1992**, *3*, 1317. (c) Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483. (d) Cha, J. K.; Kim, N.-S. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1761.

Tabla 1: Preparación de los ésteres metílicos dihidroxilados **56**.

56	R	Rto. (%)^a	ee (%)^b
a	Ph	87%	99
b	4-CH ₃ -Ph	89%	99
c	4-CH ₃ O-Ph	85%	99
d	CH ₂ Ph	92%	N.D. ^c
e	(CH ₂) ₆ CH ₃	83%	N.D

a) Rendimiento del isómero mayoritario tras ser recristalizado en EtOH. **b)** Excesos enantioméricos determinados por HPLC analítico (Columna quiral Chiralpak AS, eluyente 2-propanol/hexano 10:90). **c)** N.D: No determinado.

La configuración absoluta de los productos obtenidos se asignó sobre la base de los resultados previos descritos por otros grupos de investigación para esta misma reacción⁸⁴, con sustratos de partida análogos **55**. La estereoquímica de la reacción se ha explicado a través del modelo de reacción que se muestra a continuación (Esquema 34).

**Esquema 34**

⁸⁴ (a) Wang, Z-M.; Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5104. (b) Deng, J.; Hamada, Y.; Shioiri, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7824.

La determinación de los excesos enantioméricos de los productos obtenidos se realizó mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), utilizando como fase quiral una columna Chiralpak-AS (250x4.6mm), y mezcla de isopropanol/hexano 10:90 como eluyente. Los cromatogramas fueron comparados con los correspondientes a mezclas racémicas, preparadas a tal fin siguiendo el mismo procedimiento experimental utilizado para la obtención de los compuestos **56a-e** con la salvedad de que fue utilizado DABCO en lugar del ligando quiral (DHQ)₂PHAL.

Como puede apreciarse en los cromatogramas obtenidos que se muestran en las Figuras 14 y 15, que corresponden respectivamente a una muestra racémica y al producto de la dihidroxilación asimétrica (DA), en el Cromatograma correspondiente a **56c** (Figura 15) no se llega a apreciar la señal del compuesto enantiomérico, por lo que la pureza enantiomérica de **56c** fue establecida como mayor del 99%. Cromatogramas análogos fueron obtenidos para los otros productos **56** preparados.

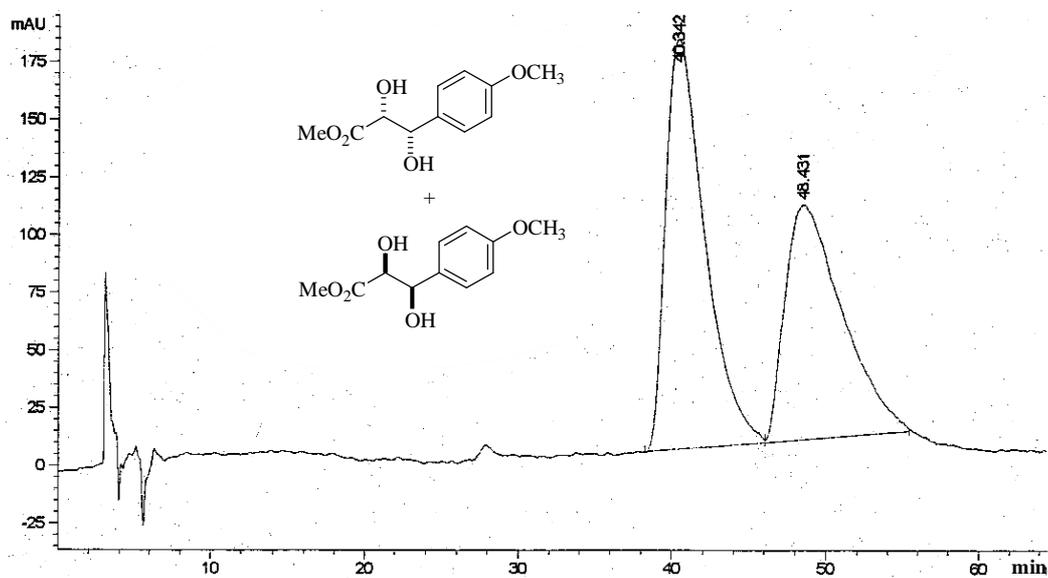


Figura 14. Cromatograma de HPLC analítico correspondiente al crudo de la mezcla racémica del compuesto **56c**. Columna: Chiralpak AS. Eluyente: Isopropanol/Hex 10:90. Flujo= 0.5 ml/min.

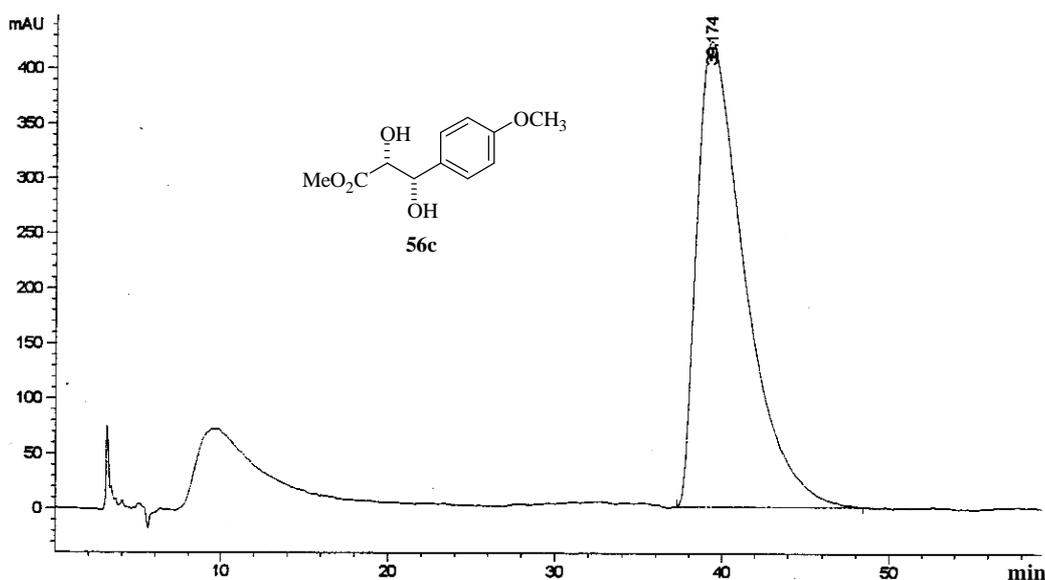
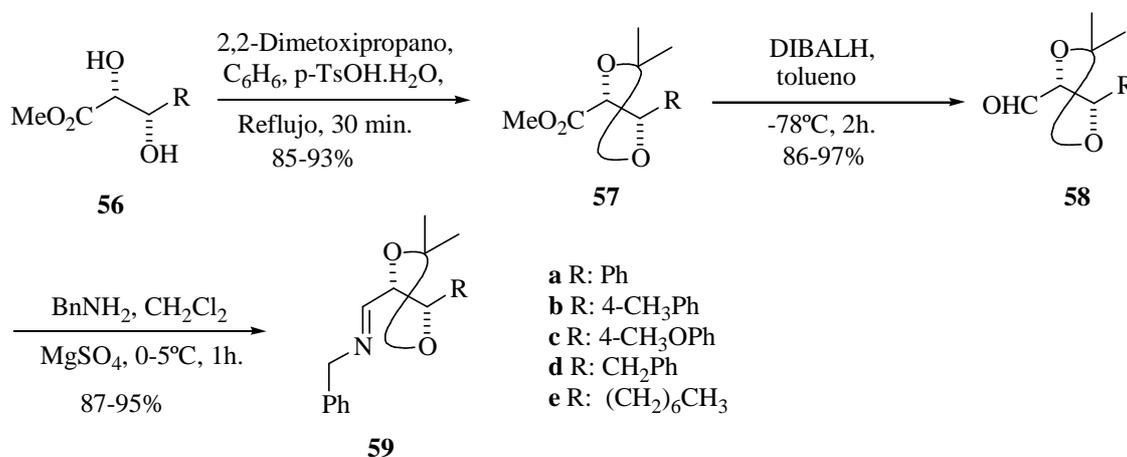


Figura 15: Cromatograma de HPLC analítico correspondiente al compuesto **56c** después de recristalización en EtOH. Columna: Chiralpak AS. Eluyente: Isopropanol/Hex 10:90. Flujo= 0.5 ml/min.

Una vez obtenidos los ésteres metílicos α,β -dihidroxiados, el siguiente paso consistió en la obtención de las iminas α,β -dihidroxiadas **59**, las cuales fueron preparadas convenientemente a través de la secuencia general que se muestra en el Esquema 35.



Esquema 35

En primer lugar se protegieron los dioles **56** en forma de cetales **57**, para lo cual se trató **56** con 2,2-dimetoxipropano en el seno de benceno a reflujo y en presencia de ácido p-toluensulfónico monohidratado en cantidades catalíticas⁸⁵. Los derivados **57** obtenidos, fueron

⁸⁵ (a) Tanabe, M.; Bigley, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 756. (b) Robinson, C. H.; Frackenor, L. E.; Tiberi, R.; Olivetto, E. P. *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 2863.

sometidos a continuación con hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL)⁸⁶ a baja temperatura para conducir a los aldehídos **58**. Finalmente, las iminas **59** fueron obtenidas por condensación entre el aldehído **58** correspondiente y bencilamina y tras comprobar por ¹H-RMN su correcta formación, fueron utilizados en la siguiente reacción inmediatamente sin previa purificación.

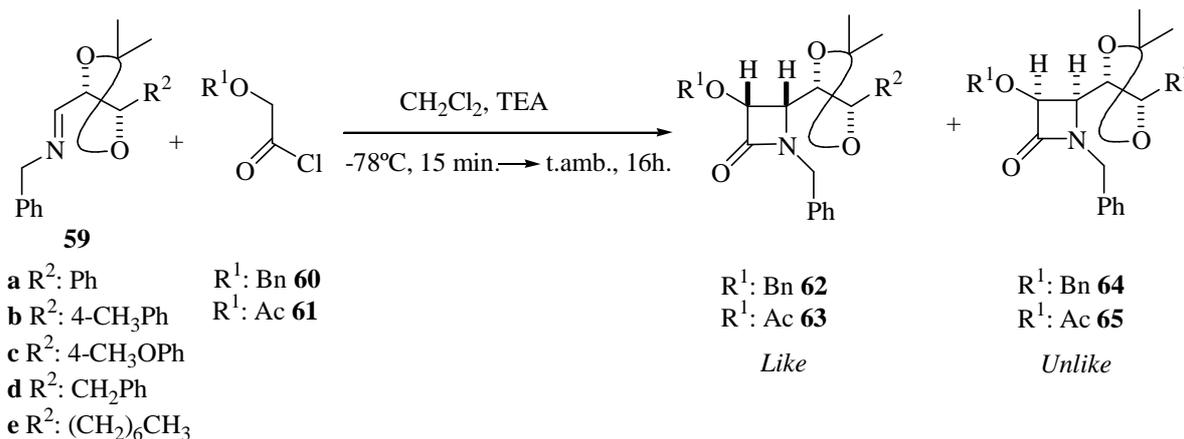
En la Tabla 2 se han resumido los resultados logrados a lo largo de las tres reacciones involucradas en el Esquema 35.

Tabla 2: Preparación de los compuestos **57**, **58** y **59**.

Entrada	Compuesto	R	Rdto. %		
			57^a	58^b	59^b
1	a	Ph	93	90	88
2	b	4-CH ₃ -Ph	90	88	95
3	c	4-CH ₃ O-Ph	92	86	87
4	d	CH ₂ Ph	90	95	94
5	e	(CH ₂) ₆ CH ₃	85	97	90

a) El rendimiento se refiere al peso del producto tras purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice. **b)** Rendimientos correspondientes a los crudos de reacción.

Una vez obtenidas las iminas **59a-e**, se procedió a la reacción de cicloadición entre dichas iminas y α -oxicetenas (Esquema 36).



Esquema 36

Así, tras la formación de la cetena correspondiente a partir del cloruro de ácido y

⁸⁶ Szantay, C.; Toke, L.; Kolonits, P. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1447.

trietilamina en diclorometano a -78°C durante 15 minutos, se goteó a la misma temperatura una disolución de la imina **59** correspondiente en el mismo disolvente. La mezcla resultante se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Tras el aislamiento habitual, los crudos de reacción obtenidos fueron analizados por ^1H -RMN y por ^{13}C -RMN. La purificación posterior de los productos por columna cromatográfica de gel de sílice (Eluyente, AcOEt/Hexano 1:5) condujo a los resultados que se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Reacción entre los cloruros de ácido **60** y **61** y las iminas **59a-e**.

Entrada	Compuesto	R ²	R ¹	Like:Unlike ^a	Rto.(%) ^b
1	a	Ph	Ac	99:1	84
2			Bn	75:25	81
3	b	4-CH ₃ Ph	Ac	99:1	88
4			Bn	80:20	87
5	c	4-CH ₃ OPh	Ac	99:1	89
6			Bn	83:17	72
7	d	CH ₂ Ph	Ac	81:19	88
8			Bn	62:38	80
9	e	(CH ₂) ₆ CH ₃	Ac	85:15	77
10			Bn	89:11	89

a) Relación determinada mediante análisis de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN del crudo correspondiente.

b) Rendimiento referido a la mezcla de los dos diastereómeros tras purificación por columna cromatográfica.

Como se puede observar, en los casos **a**, **b** y **c** de la tabla (R² es un grupo aromático) la reacción de cicloadición transcurre con buenos rendimientos químicos y formación exclusiva del cicloadducto **63** cuando R¹ fue el grupo acetoxilo (Tabla 3, entradas 1, 3 y 5). En el caso del empleo de la acetoxicetena con las iminas portadoras de grupos R² alifáticos (Tabla 3, entradas 7 y 9), la diastereoselectividad observada bajó sensiblemente.

Como ejemplo, en la Figura 16 se muestra el espectro de ^1H -RMN del crudo de la reacción entre la imina **59c** y acetoxicetena **61** (Tabla 3, entrada 5) en el que se observa claramente un doblete solitario a $\delta=5.80$ ppm correspondiente al protón en la posición C₃ de la β -lactama H_a. La ausencia de otra señal asignable al mismo protón del eventual diastereómero de **63c** permitió establecer en un primera instancia la presencia de **63c** como diastereómero esencialmente único.

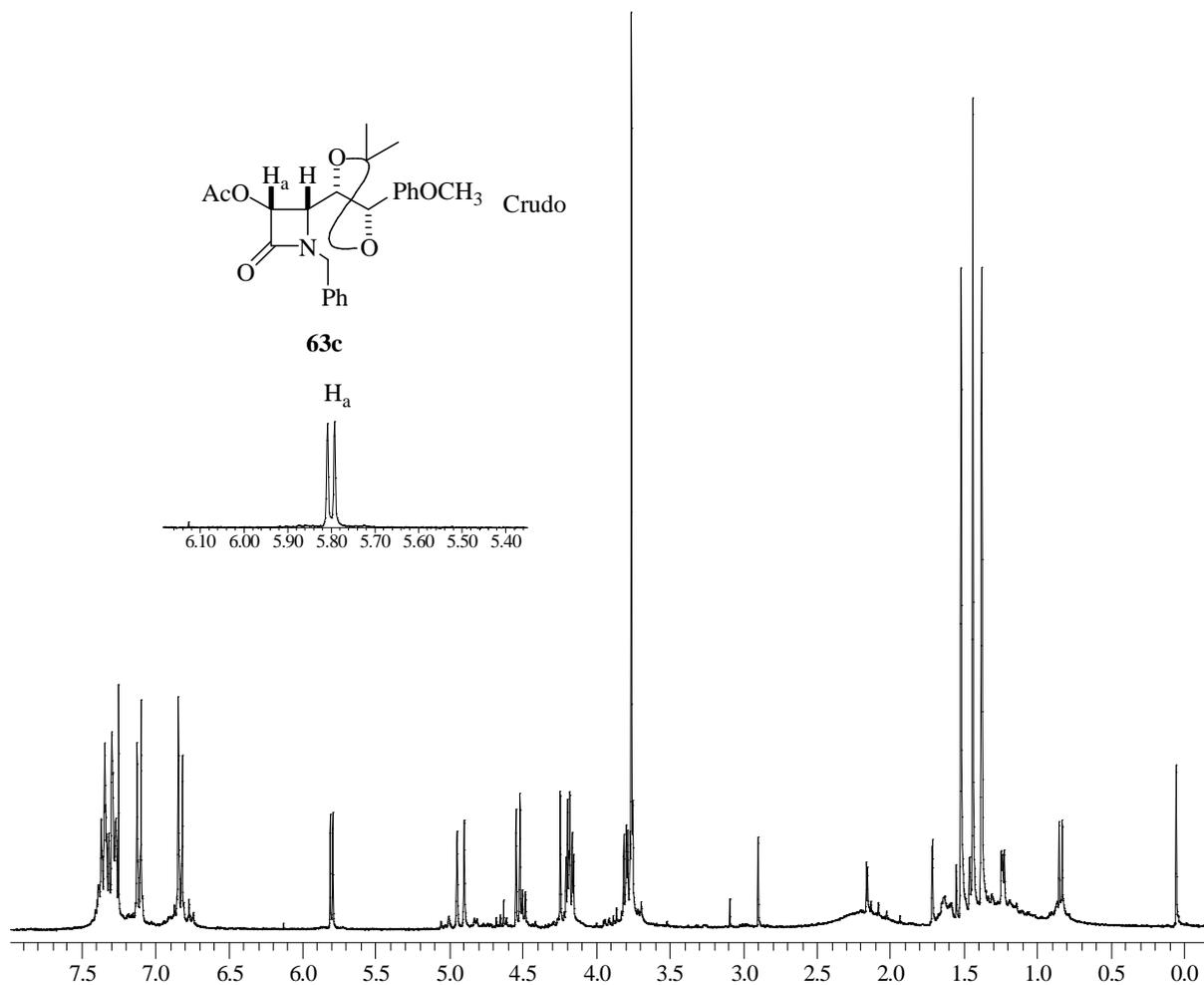


Figura 16: Espectro de ¹H-RMN (500MHz) correspondiente al crudo de reacción entre la imina **59c** y acetoxicetena.

En contraposición al caso anterior, el espectro de ¹H-RMN del crudo de reacción de la imina **59d** con acetoxicetena (Tabla 3, entrada 7) reveló la existencia de dos diastereómeros en relación 81:19 (Figura 17). La relación de los mismos se determinó por integración de las señales correspondientes a los protones H_a y H_a' en la posición C₃ de la β-lactama, con desplazamientos químicos de δ=5.77 ppm para el protón H_a y de δ=5.88 ppm para el protón H_a'. Este dato pudo ser corroborado por ¹³C-RMN.

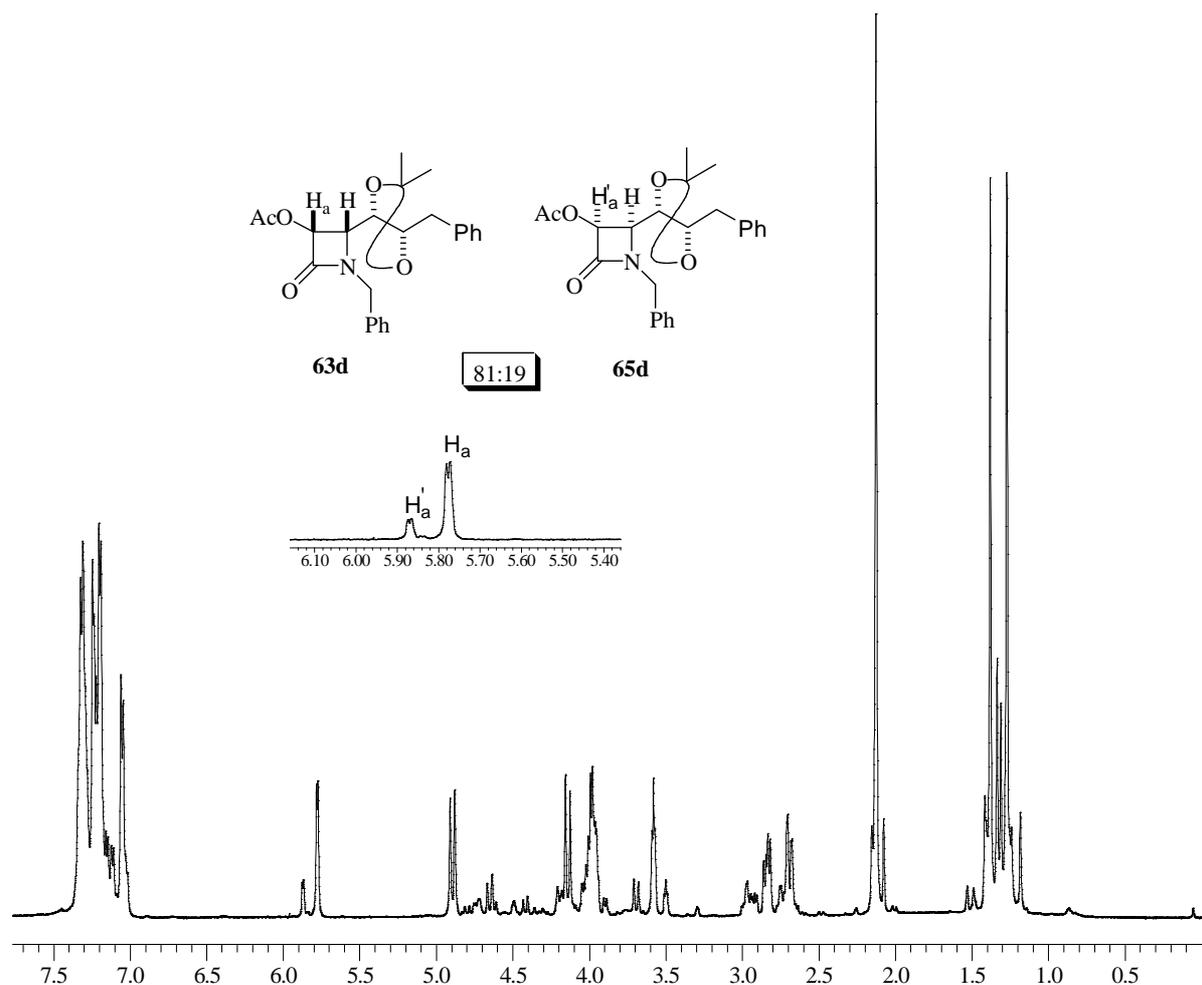


Figura 17: Espectro de ^1H -RMN (500MHz) correspondiente al crudo de reacción entre la imina **59d** y acetoxicetena.

Las reacciones de cicloadición de las citadas iminas dihidroxiladas transcurrieron con diastereoselectividades menos satisfactorias cuando se empleó la cetena derivada del cloruro de benciloacetilo **60**. Así, en el caso de las reacciones que atañen a las iminas con grupos R^2 aromáticos, estas condujeron a la correspondiente mezcla de diastereómeros en relación en torno a 80:20. Como se puede apreciar en el espectro de ^{13}C -RMN (Figura 18) del crudo de reacción entre benciloxicetena y la imina **59b** (Tabla 3, entrada 4), se pueden distinguir varias parejas de señales con intensidades relativas reproducibles y equivalentes a una relación porcentual de 80:20 entre los compuestos **62b** y **64b**.

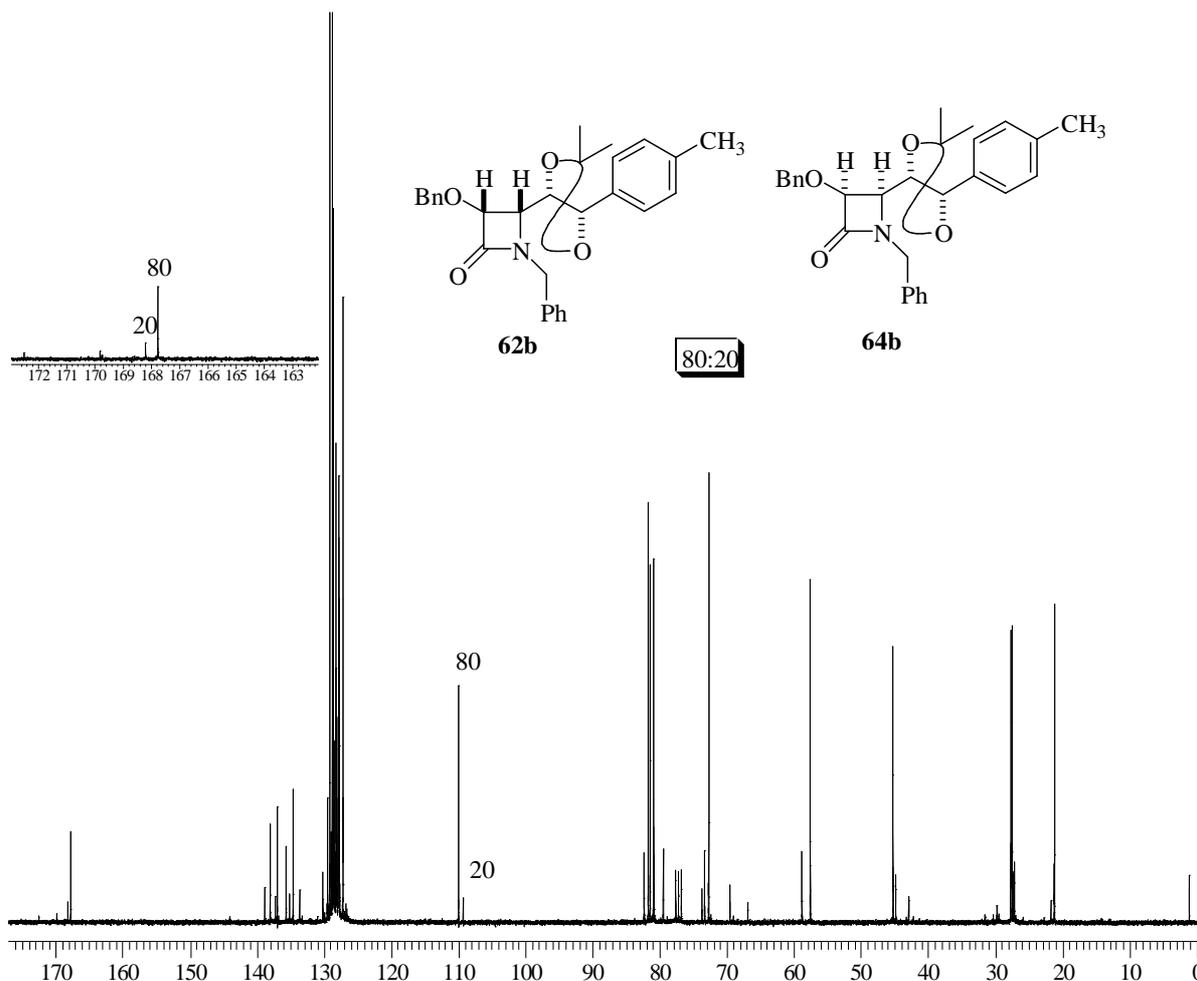


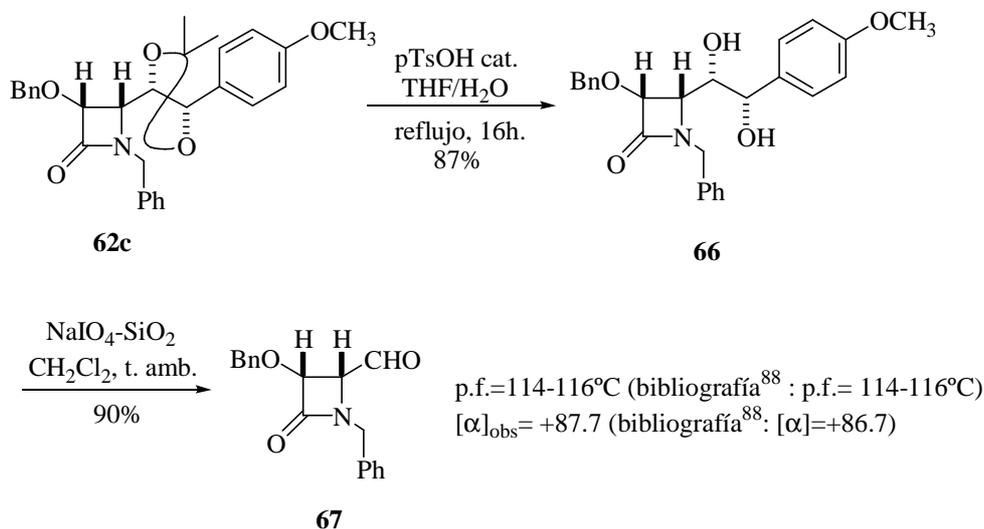
Figura 18: Espectro de ^{13}C -RMN correspondiente al crudo de reacción entre la imina **59b** y benciloxicetena.

La configuración relativa *cis* de todas las β -lactamas obtenidas fue establecida sobre la base de la constante de acoplamiento J_{3-4} entre los dos protones del anillo β -lactámico. Así es conocido que un valor menor que 3Hz es indicativo de β -lactamas con configuración *trans*, mientras que valores en el rango de 4-6Hz corresponden a una disposición *cis* de ambos protones. En nuestro caso, la constante de acoplamiento de J_{3-4} fue próxima a 5Hz en todos los casos, lo que permitió asignar la configuración *cis* a todos los productos logrados.

Con objeto de establecer la configuración absoluta de los carbonos C_3 y C_4 , el compuesto **62c** se sometió a hidrólisis con ácido p-toluensulfónico en THF/ H_2O a reflujo durante 16 horas, y a la posterior rotura oxidativa del diol resultante con periodato sódico soportado sobre gel de sílice en CH_2Cl_2 ⁸⁷, lo que dio lugar a la correspondiente 4-formil β -

⁸⁷ Zhong, Y. L.; Shing, T. K. M.; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2622.

lactama **67** (Esquema 37). La comparación del valor de la rotación específica del producto obtenido con el publicado para el compuesto **67** confirmó que se trataba del mismo estereoisómero. De esta forma, la configuración absoluta (3R, 4S) le fue asignada a la β -lactama **62c**, y por analogía a las demás β -lactamas mayoritarias o exclusivas obtenidas.

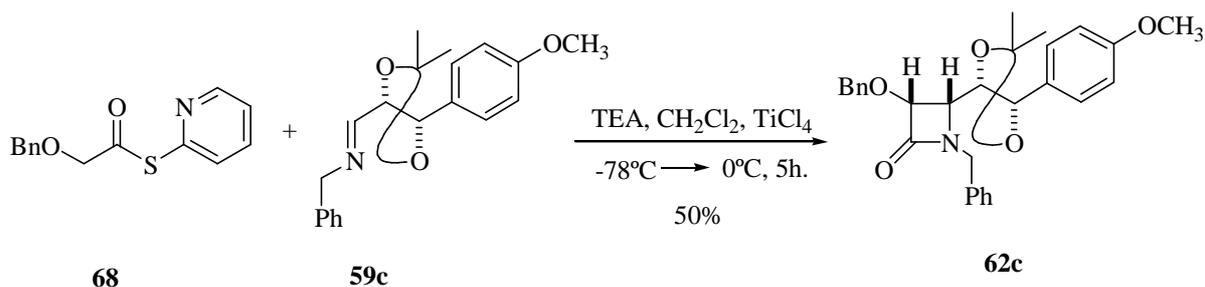


Esquema 37⁸⁸

Junto con la reacción de cicloadición [2+2] de iminas y cetenas, la reacción de condensación entre enolatos e iminas es otra de las principales rutas de acceso a β -lactamas⁸⁹. En este punto decidimos evaluar esta segunda estrategia, para lo cual se hizo reaccionar la dihidroxiimina **59c** (Esquema 38) con el enolato de titanio del tioéster de S-piridilo **68**. Así sobre una disolución de benziloxitioacetato de 2-piridilo en CH_2Cl_2 se adicionó gota a gota una disolución 1 M de TiCl_4 (2 equiv.) en CH_2Cl_2 y trietilamina (2 equiv.). Transcurridos 30 minutos a la misma temperatura, se goteó una disolución de la imina **59c** en CH_2Cl_2 . Seguidamente la mezcla de reacción fue agitada durante 5 horas a 0°C , tras lo cual, y después del correspondiente tratamiento acuoso se obtuvo como único isómero **62c**, pero con un rendimiento solamente del 50%. Como pudo comprobarse los resultados no mejoraron los obtenidos por la vía de cicloadición.

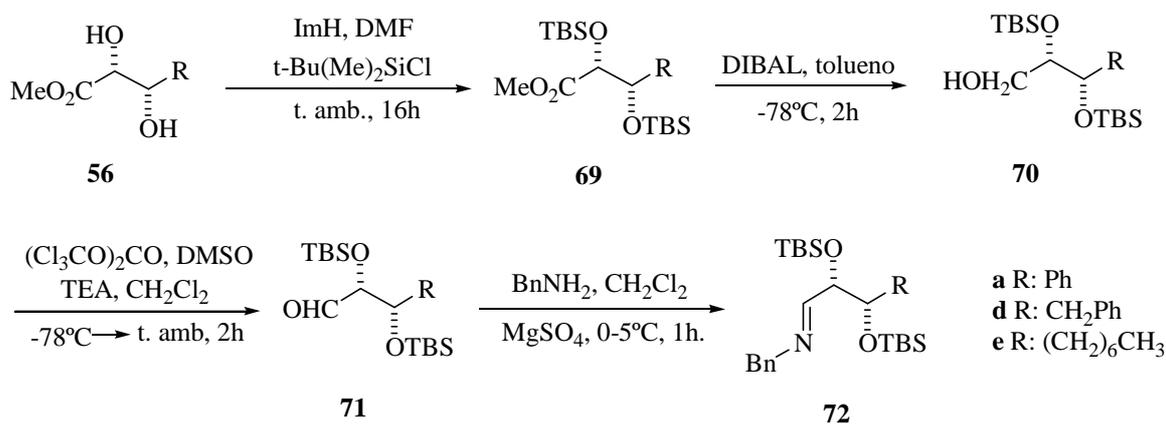
⁸⁸ (a) Annunziata, R. Benaglia, M.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Ponzini, F. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4746. (b) Palomo, C.; Cossío F. P.; Cuevas, C.; Lecea, B.; Mielgo, A.; Román, P.; Luque, A.; Ripoll, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9360.

⁸⁹ (a) Hart, D. J.; Ha, D. C. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1447. (b) Brown, M. J. *Heterocycles* **1989**, *29*, 2225. (c) Cainelli, G.; Panunzio, M.; Giacomini, D.; Martelli, G.; Spunta, G.; Baldini, E. en: *Chemical Synthesis, Gnosis to Prognosis*, (Eds.; Chatgililoglu, C.; Snieckus, V.), Kluwer Academic, Amsterdam, **1996**, 25. (d) Baglia, M.; Cinquini, M.; Cozzi, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 563.



Esquema 38

Una segunda variación que decidimos estudiar fue el del empleo del grupo alquilsililo como protector del grupo 1,2-diol, y su posible influencia en la estereoselectividad del proceso. Con tal fin, se llevó a cabo, la preparación de los correspondientes aldehídos y las iminas derivadas siguiendo una secuencia de reacciones similar a la anterior, tal como se ilustra en el Esquema 39.



Esquema 39

De la secuencia de reacciones empleadas cabe destacar que la reducción del éster metílico **69** al aldehído **71** tuvo que ser realizada en dos etapas. Utilizando las condiciones de reducción empleadas con los dihidroxiésteres protegidos como acetónidos, (DIBAL (1.5 equiv.), tolueno, -78°C, 2 horas) no se pudo evitar la sobrerreducción parcial al alcohol, obteniéndose una mezcla de **69**, **70** y **71**. Por ello, se optó por reducir todo **69** hasta el alcohol **70** (DIBAL (3 equiv.), tolueno, -78°C, 2 horas) y posteriormente oxidar **70** a **71** utilizando una reacción de tipo Swern⁹⁰. En estas condiciones se obtuvo el aldehído correspondiente de forma satisfactoria.

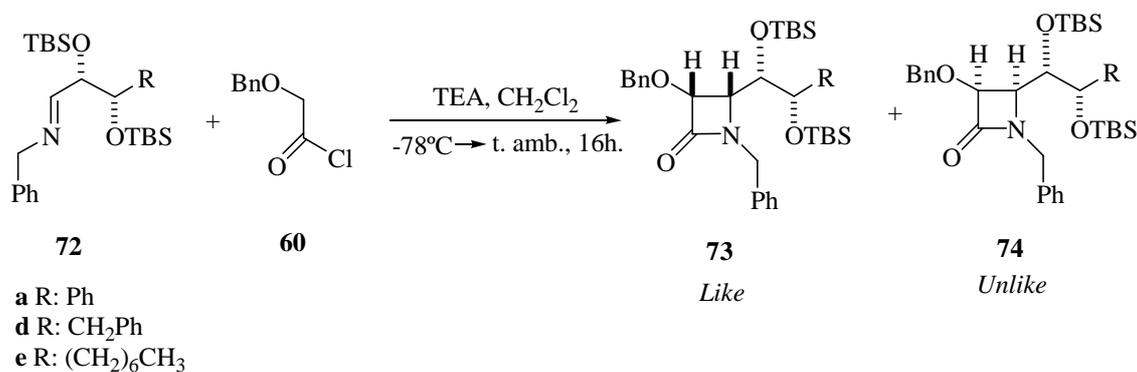
⁹⁰ Palomo, C. P.; Cossío, F. P.; Ontoria, J.; Odriozola, J. M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5948.

Tabla 4: Rendimientos por etapas en la preparación de las iminas **72**.

Entrada	Compuesto	R	i(%) ^a	ii(%) ^a	iii(%) ^b	iv(%) ^b
1	a	Ph	92	88	89	87
2	d	CH ₂ Ph	89	90	94	94
3	e	(CH ₂) ₆ CH ₃	89	92	96	95

a) El rendimiento se refiere al peso del producto tras purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice. **b)** Rendimientos correspondientes a los crudos de reacción.

Con las iminas **72** ya preparadas, éstas se hicieron reaccionar con cloruro de benciloxiacetilo a -78°C en presencia de trietilamina, Esquema 40, dando origen a las correspondientes β -lactamas **73** y **74** con muy buenos rendimientos.



Esquema 40

Del análisis por resonancia magnética nuclear de protón y carbono de los crudos de reacción resultantes se pudieron determinar las relaciones de diastereómeros en cada caso (Tabla 5).

Tabla 5: Reacción de cicloadición entre las iminas **72** y benciloxicetena **60**^a.

Entrada	Imina	R	73:74	Rdto(%) ^b
1	72a 59a	Ph	99:1 (75:25)	93
2	72d 59d	CH ₂ Ph	84:16 (62:38)	84
3	72e 59e	(CH ₂) ₆ CH ₃	93:7 (89:11)	95

a) Entre paréntesis y con fines comparativos se reproducen los resultados obtenidos con la correspondiente imina **59**. **b)** Rendimiento de la mezcla de diastereómeros tras purificar por HPLC.

Como se puede observar de los resultados expuestos, en los tres casos estudiados se mejoró la diastereoselectividad en comparación con los resultados obtenidos para las iminas **59a**, **d**, **e**, respectivamente protegidas en forma de acetónido. Por ejemplo, en el caso de la reacción de cicloadición de la imina **59a** con benciloxicetena, se obtuvo una mezcla de isómeros de 75:25, sin embargo, utilizando la imina dihidroxilada protegida como OTBS **72a** se obtuvo un único diastereómero (Tabla 5, entrada 1).

La Figura 19 muestra el espectro de ^{13}C -RMN del crudo de reacción obtenido entre la imina **72a** y la benciloxicetena.

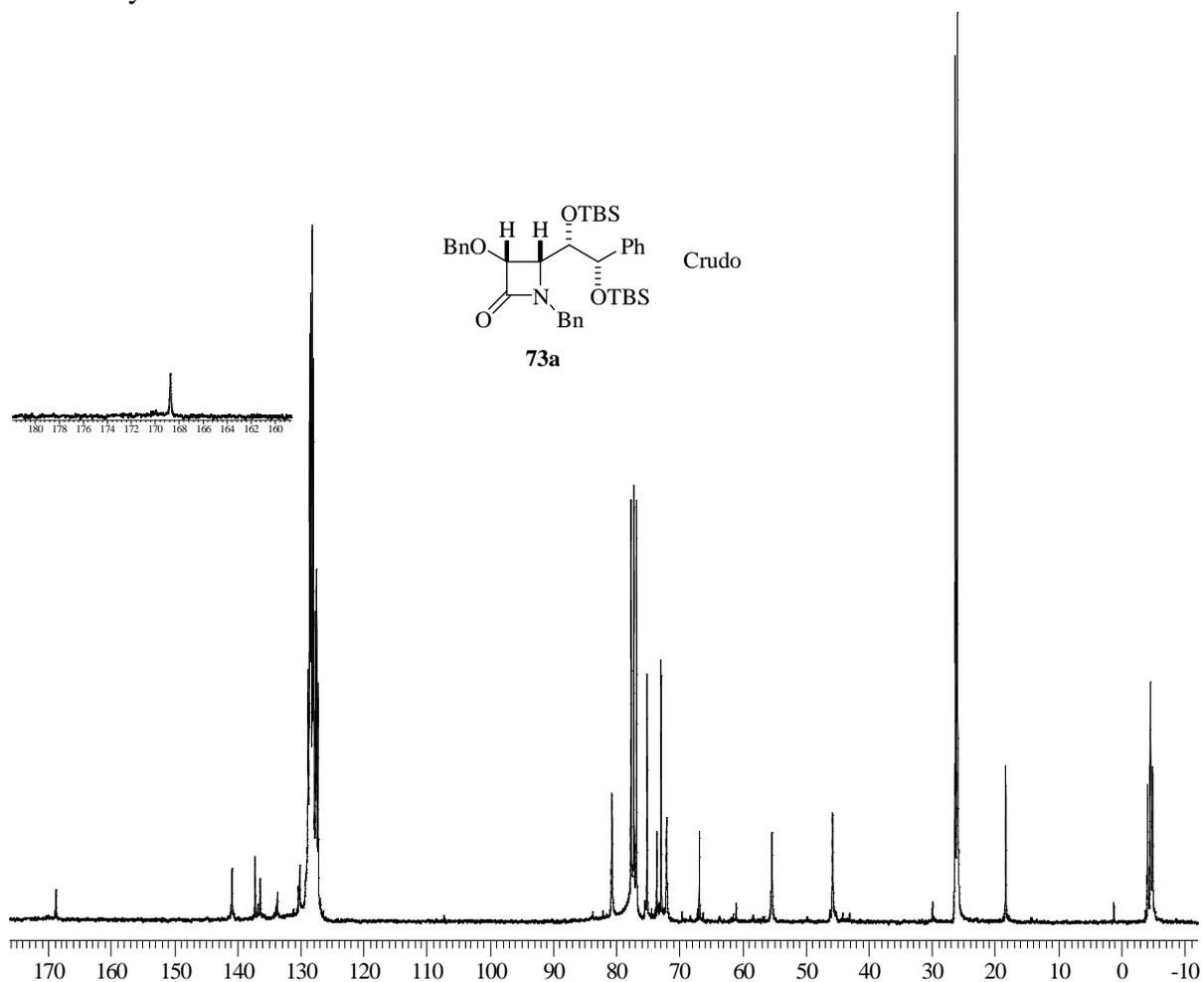


Figura 19: Espectro de ^{13}C -RMN correspondiente al crudo de reacción entre la imina **72a** y benciloxicetena.

2.1.2.2. Síntesis de un fragmento peptídico de la echinocandina B.

Siguiendo los objetivos generales marcados en el inicio de la presente tesis doctoral, la siguiente etapa de nuestra investigación se centró en la aplicación de la metodología desarrollada a la síntesis de compuestos de interés biológico, y en particular a la síntesis del fragmento sudoeste de la echinocandina B (Figura 20).

Las echinocandinas son hexapéptidos cíclicos obtenidos a partir del *Aspergillus ruglosus*, que se caracterizan por su gran actividad antifúngica y antilevaduras⁹¹. La estructura de la echinocandina B contiene el aminoácido (2S,3S,4S)-3,4-dihidroxiomotirosina⁹², unido por un lado a un derivado de la treonina y por el otro a la hidroxiprolina⁹³.

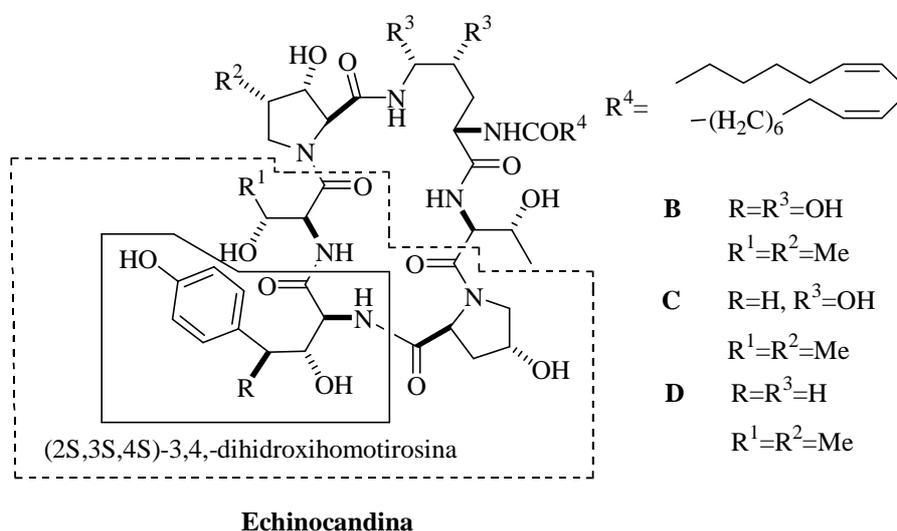


Figura 20

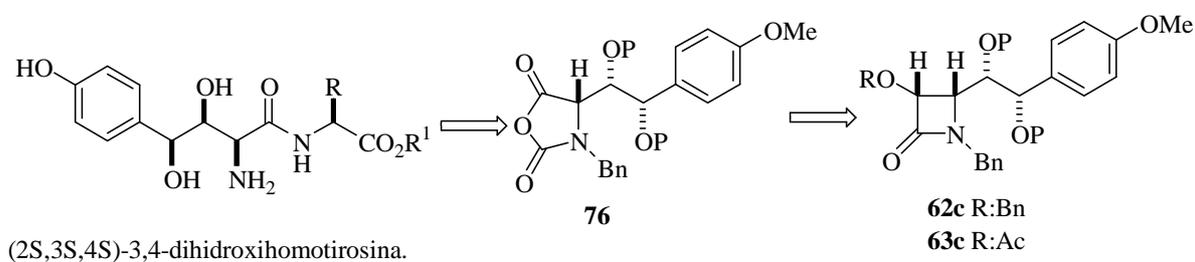
⁹¹ (a) Balvocec, J. M.; Black, R. M.; Hammond, M. L.; Heck, J. V.; Zambias, R. A.; Abruzzo, G.; Bartizal, K.; Kropp, H.; Trainor, C.; Schwartz, R. E.; McFadden, D. C.; Nollstadt, K. M.; Pittarelli, L. A.; Powles, M. A.; Schmatz, D. M. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 194. (b) Zambias, R. A.; Hammond, M. L.; Heck, J. V.; Bartizal, K.; Trainor, C.; Abruzzo, G.; Schmatz, D. M.; Nollstadt, K. M. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 2843. (c) Debono, M.; Turner, W. W.; LaGrandeur, L.; Burkhardt, F. J.; Nissen, J. S.; Nichols, K. K.; Rodriguez, M. J.; Zwifel, D. J.; Gordee, R. S.; Tang, J.; Parr, T. R. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 3271.

⁹² (a) Benz, F.; Knüsel, F.; Nüesch, J.; Treichler, H.; Voser, W.; Nyfeler, R.; Keller-Schierlein, W. *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 2559. (b) Traber, R.; Keller-Juslén, C.; Loosli, H.; Kuhn, M.; Von, Wartburg, A. *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 1252.

⁹³ Para revisiones de hexapeptidos cíclicos conteniendo el aminoácido 3,4-dihidroxiomotirosina, ver: (a) Kurukowa, N.; Ohfuné, Y. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6195. (b) Bouffard, F. A.; Hamilton, M. L.; Arison, B. H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1405. (c) Journet, M.; Cai, D.; DiMichele, L. M.; Hughes, D. L.; Larsen, R. D.; Verhoeven, T. R.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2411.

Varios autores⁹⁴ han llevado a cabo la síntesis asimétrica de la (2S,3R)-3-hidroxiomotirosina presente en la echinocandina C y D (R=H), sin embargo no se conocen referencias sobre la síntesis de la echinocandina B (R=OH).

El plan de síntesis adoptado por nosotros se basa en la metodología desarrollada en nuestro laboratorio⁹⁵ para el acceso a dipéptidos, y consiste en la expansión oxidativa de 3-hidroxi β -lactamas y el posterior acoplamiento de los NCAs resultantes con α -aminoésteres. De acuerdo con este plan, la síntesis de un dipéptido que contenga como unidad el aminoácido (2S,3S,4S)-3,4-dihidroxiomotirosina implica, según el esquema retrosintético siguiente, la previa formación de **62c** y/o **63c**, su conversión en el NCA **76** y, finalmente, el posterior acoplamiento peptídico con el correspondiente aminoéster.



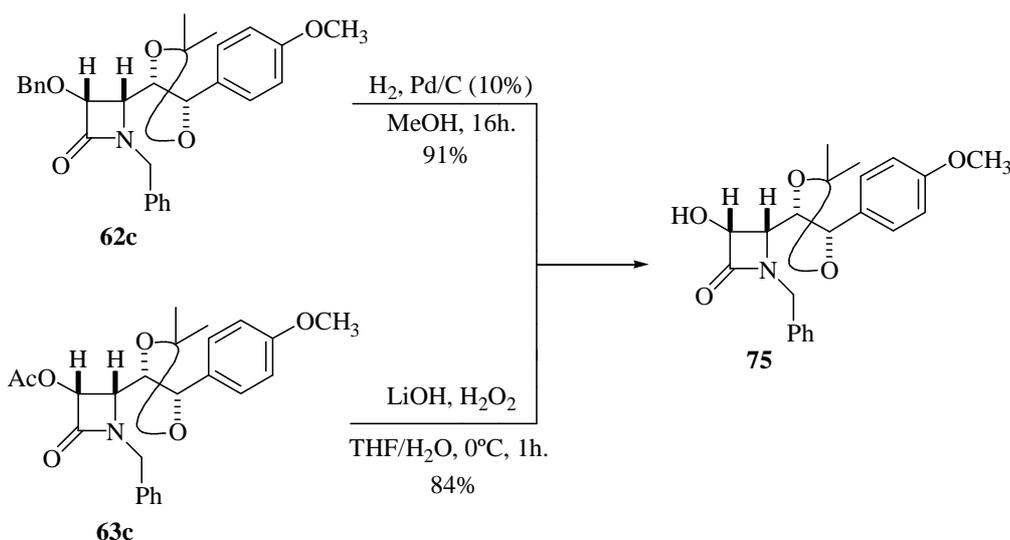
Esquema 41

La síntesis fue iniciada con la preparación de la 3-hidroxi- β -lactama **75**, lo cual se realizó a través de dos vías alternativas (Esquema 42): por un lado, mediante tratamiento con H₂ en presencia de Pd/C (10% en peso) de **62c**, y por otro lado, por desacetoxilación de **63c**⁹⁶. Tanto **62c** como **63c** fueron preparados en forma enantioméricamente pura tal como ya se ha señalado en el apartado 2.1.2.1.

⁹⁴ (a) Kurokawa, N.; Ohfuné, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6041. (b) Kurokawa, N.; Ohfuné, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6043. (c) Evans, D. A.; Weber, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7151. (d) Kimura, T.; Vassilev, V. P.; Shen, G. J.; Wong, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11734.

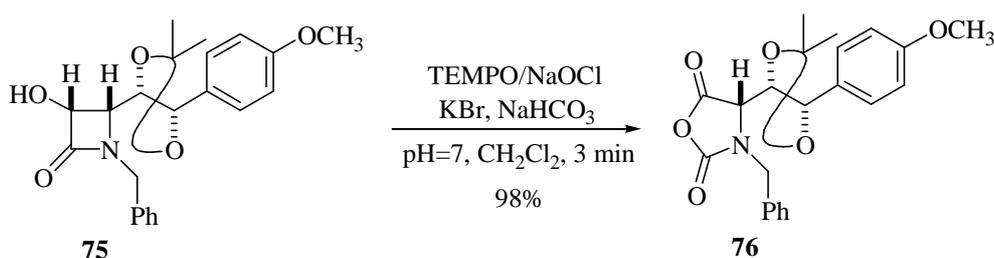
⁹⁵ (a) Cossío, F. P.; Arrieta, A.; Oiarbide, M.; Aparicio, D.; Rubiales, G.; Palomo, C. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3133. (b) Palomo, C.; Cossío, F. P.; Rubiales, G.; Aparicio, D. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3115. (c) Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Cabré, F.; García, J. M.; Odriozola, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2721. (d) Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Cabré, F.; Cuevas, C.; Munt, S.; Odriozola, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2725. (e) Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Ganboa, I.; Carreaux, F.; Cuevas, C.; Maneiro, E.; Ontoria, J. M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3123. (f) Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Urchegui, R.; García, J. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 2327. (g) Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Cuevas, C.; Urchegui, R.; Linden, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4400.

⁹⁶ Evans, D. A.; Britton, T. C.; Ellman, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6141.



Esquema 42

La posterior transformación de la 3-hidroxi β -lactama **75** en el NCA **76** fue llevada a cabo por tratamiento de una disolución de **75** en diclorometano a 0°C con una mezcla de hipoclorito sódico comercial, NaHCO_3 , bromuro potásico y una cantidad catalítica de TEMPO con un rendimiento casi cuantitativo. El pH de la disolución de hipoclorito se ajustó a la neutralidad mediante la adición de una disolución tampón de fosfatos⁹⁷ (Esquema 43). Dicho NCA **76** fue aislado como un sólido blanco y caracterizado por resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C . El producto así obtenido fue utilizado en la etapa siguiente sin previa purificación, como se indicara mas adelante.

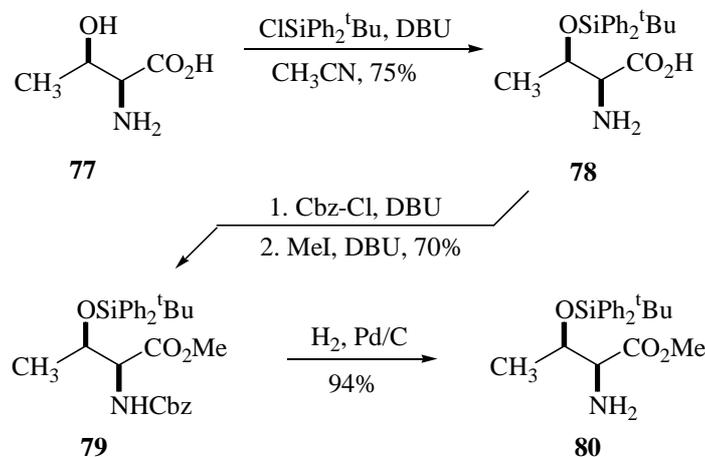


Esquema 43

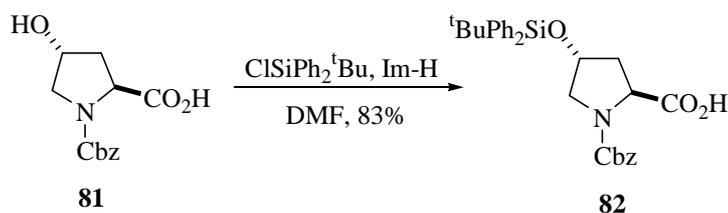
Las otras dos unidades de α -aminoácido necesarias para la síntesis del fragmento peptídico mencionado fueron preparadas a partir de la treonina y la 4-hidroxi prolina, respectivamente. Por un lado (Esquema 44), el derivado de la (L)-treonina **80** fue preparado

⁹⁷ Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Urchegui, R.; Garcia, J. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 22, 2327.

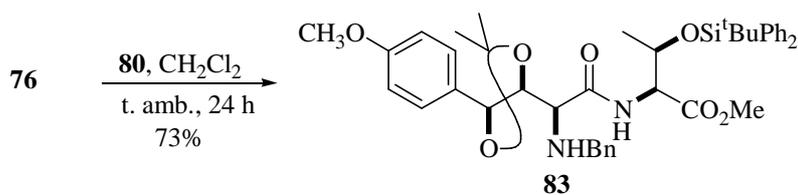
según se muestra en el esquema siguiente, utilizando una química convencional⁹⁸.



Por su parte el derivado **82** se obtuvo por sililación de **81** con $\text{ClSiPh}_2^t\text{Bu}$ en DMF, en presencia de imidazol.



Una vez preparadas las dos unidades de α -aminoácido protegidas y el NCA requerido, procedimos al acoplamiento secuencial de los tres (Esquema 46). En primer lugar se llevó a cabo la apertura del NCA **76** con el aminoéster **80**. Así el tratamiento con 1.3 equivalentes de **80** de una disolución del NCA **76** en diclorometano anhidro llevado cabo a temperatura ambiente condujo, tras veinticuatro horas de agitación, al fragmento peptídico **83** con un rendimiento del 73% tras purificación por cromatografía en columna de gel de sílice.



⁹⁸ Orsini, F.; Pellizzoni, F.; Sisti, M.; Verotta, L. *Org. Prep. Proc. Int.* **1989**, *21*, 505.

Tanto el análisis de ^1H -RMN como de ^{13}C -RMN del crudo de reacción mostraron la presencia de un sólo diastereómero a juzgar por la ausencia de señales asignables a otro isómero. Este resultado está en consonancia con lo observado por Esnal, en el transcurso de su tesis doctoral, donde aperturas de NCAs de estructura similar llevadas a cabo bajo condiciones análogas tuvieron lugar en ausencia de epimerización detectable⁹⁹.

En la Figura 21 se muestra el espectro de resonancia magnética nuclear de protón del crudo de **83**. Como señales características, se pueden observar, un doblete a 8.13 ppm ($J=9.75$ Hz) correspondiente al protón unido al nitrógeno del enlace peptídico, así como un doblete a 3.38 ppm ($J=5.35$ Hz) correspondiente al protón Ha en posición α al carbonilo del fragmento derivado del éster metílico de la (L)-treonina.

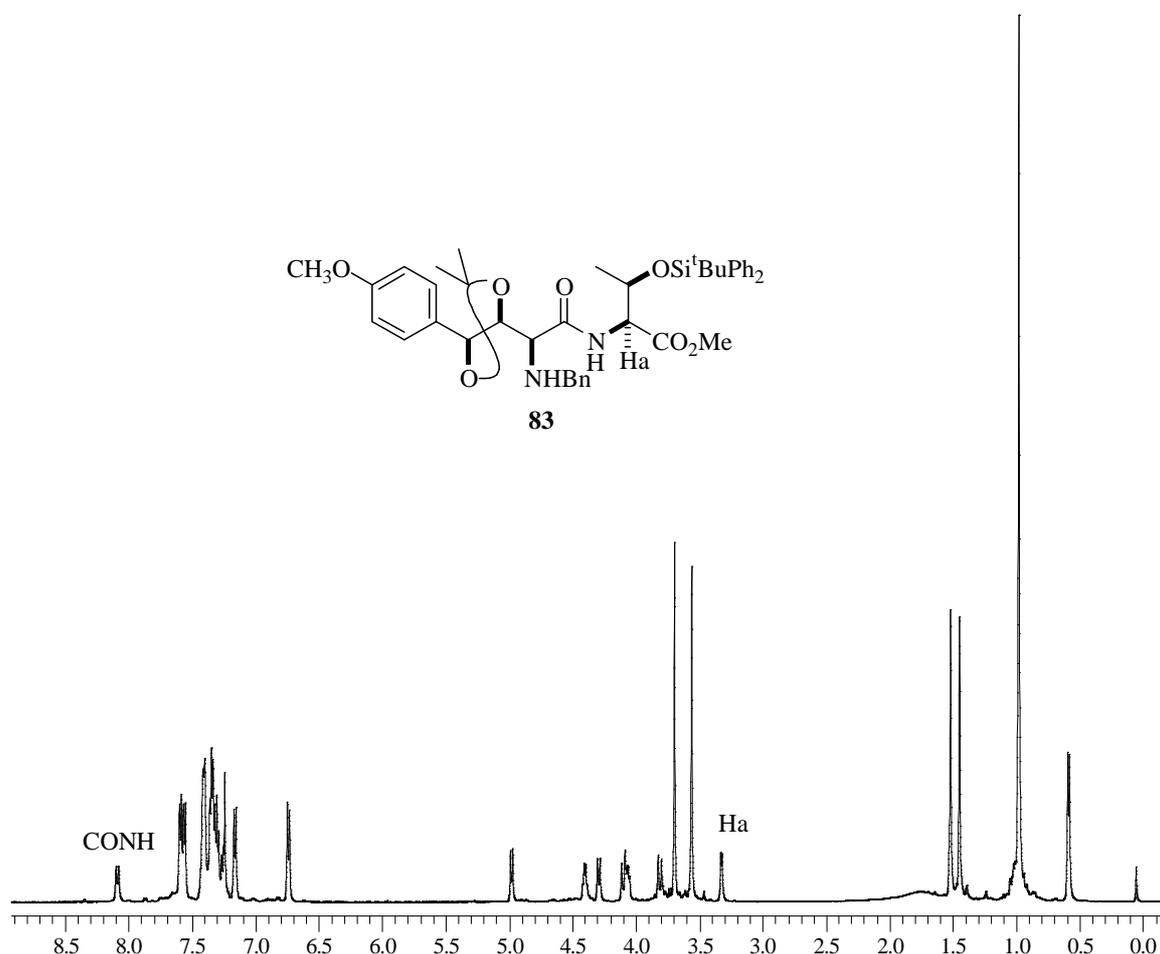


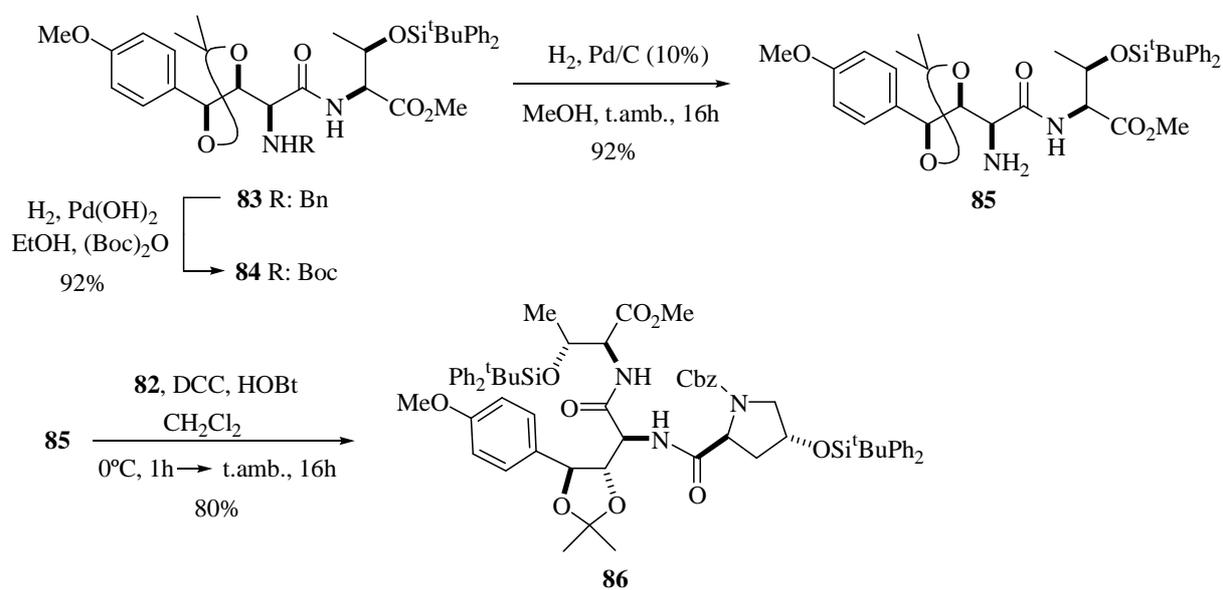
Figura 21: Espectro de ^1H -RMN del crudo de reacción del dipéptido **83**.

⁹⁹ (a) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Esnal, A. *J. Chem.Soc.; Chem. Commun.* **1997**, 691. (b) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Esnal, A.; Landa, A.; Miranda, J. I.; Linden, A. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5838. (c) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Landa, A.; Esnal, A. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4180.

El sometimiento del dipéptido **83** a condiciones de hidrogenación catalítica proporcionó el producto desbencilado **85** en forma de aceite incoloro (Esquema 47).

Con objeto de obtener un compuesto cristalino valido para análisis cristalográfico también se preparo el aducto **84**. El compuesto **83** sometido a hidrogenolisis en presencia de dicarbonato de di-*terc*-butilo condujo al correspondiente N-Boc derivado **84** con un rendimiento del 92%.

Finalmente la reacción de acoplamiento de **85** con el derivado sililado de la (L)-prolina **82**, utilizando el sistema hidroxibenzotriazol (HOBt)/diciclohexilcarbodiimida (DCC)¹⁰⁰ dio lugar al tripéptido **86**, que fue obtenido con un rendimiento del 80% después de cromatografía en columna de gel de sílice.



El tripéptido **86**, que resultó ser un sólido blanco, fué caracterizado convenientemente. A continuación en la Figura 22 se muestra el espectro de masas de alta resolución FAB del compuesto **86** ($C_{64}H_{77}N_3O_{11}NaSi$ peso molecular teórico 1142.4994), en el que se puede observar el ion molecular $[M+Na]^+$ (1142.5041) y el pico base (414.2).

¹⁰⁰ (a) Köning, W.; Geiger, R. *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 788. (b) Rich, D. H.; Moon, B. J.; Boparai, A. S. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2288.

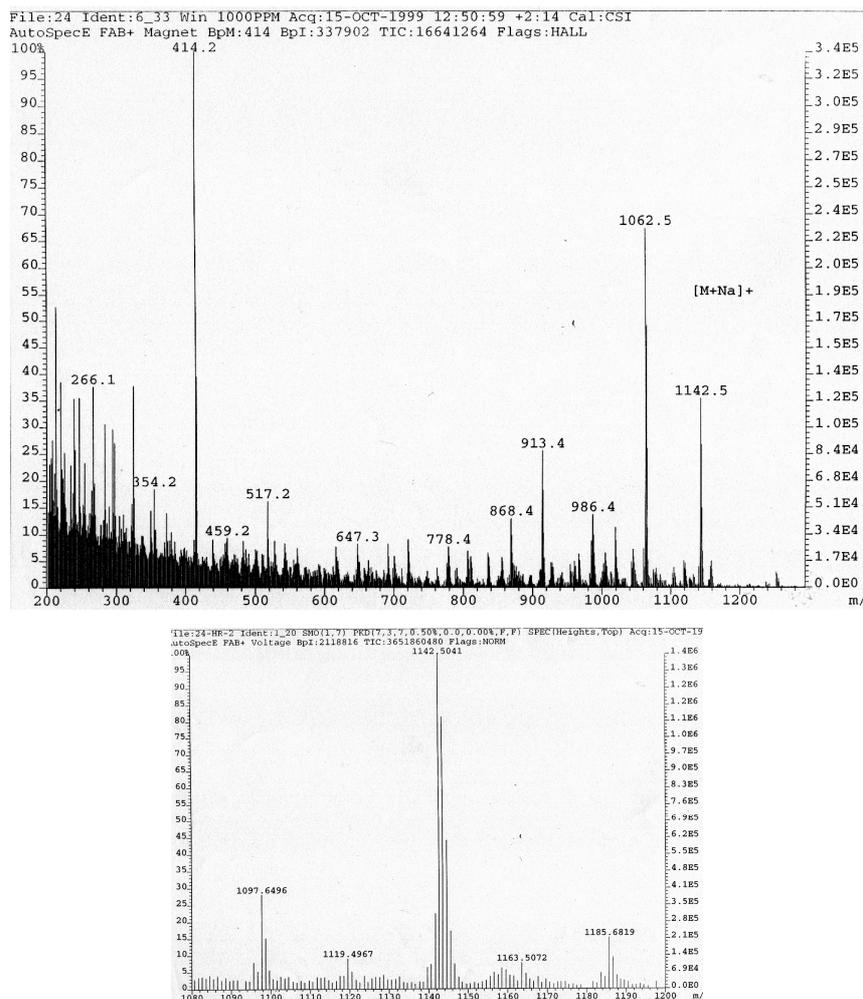


Figura 22

Su espectro de ^1H -RMN (Figura 23) que presenta como señales más características un doblete centrado a $\delta=3.13$ ppm correspondiente al protón H_a en posición α al carbonilo del fragmento derivado del éster metílico de la (L)-treonina, dos singletes a $\delta=3.60$ ppm y a $\delta=3.66$ ppm correspondientes a los dos grupos metóxilo y un doblete centrado a $\delta=5.15$ ppm correspondiente al grupo metileno del grupo Cbz. Además, su espectro de ^{13}C -RMN (Figura 24) presentó tres señales a $\delta=172.0$ ppm, $\delta=170.6$ ppm y $\delta=169.4$ ppm correspondientes a los tres grupos carbonilo de la molécula.

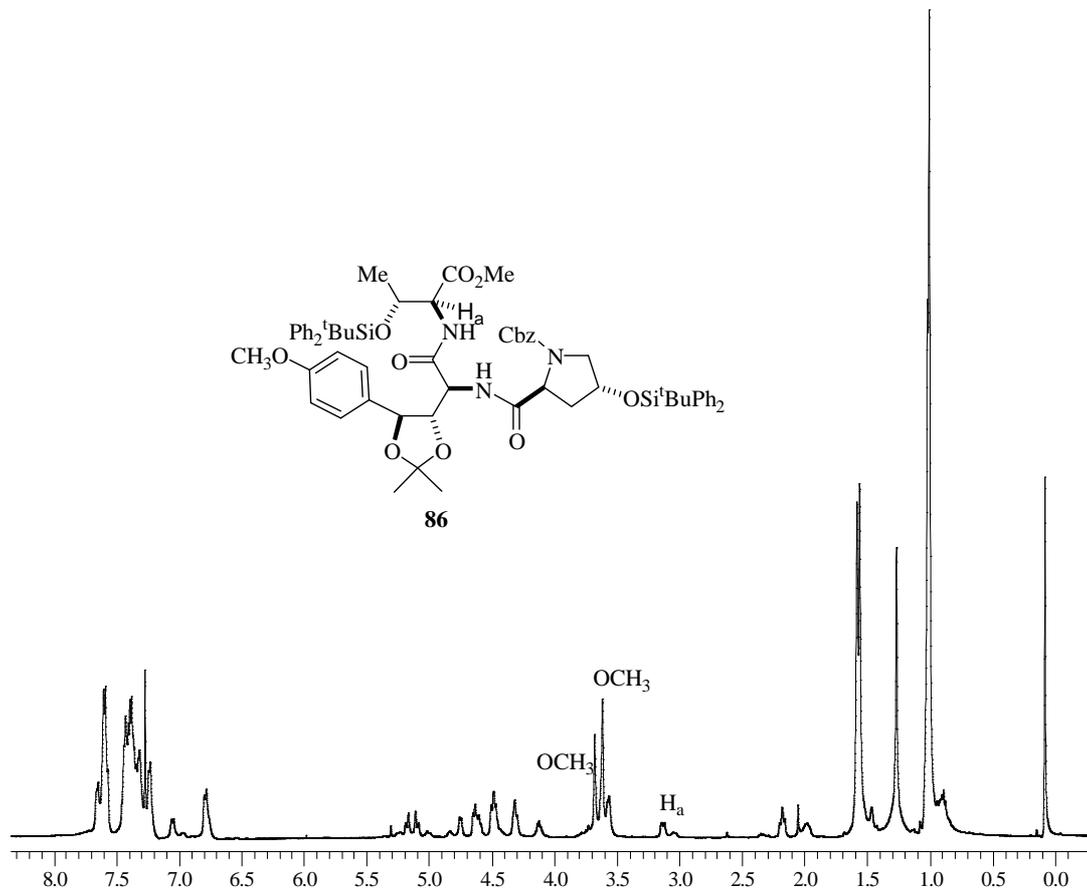


Figura 23: Espectro de ¹H-RMN del tripéptido **86**, después de columna cromatográfica AcOEt/Hexano 1:1.

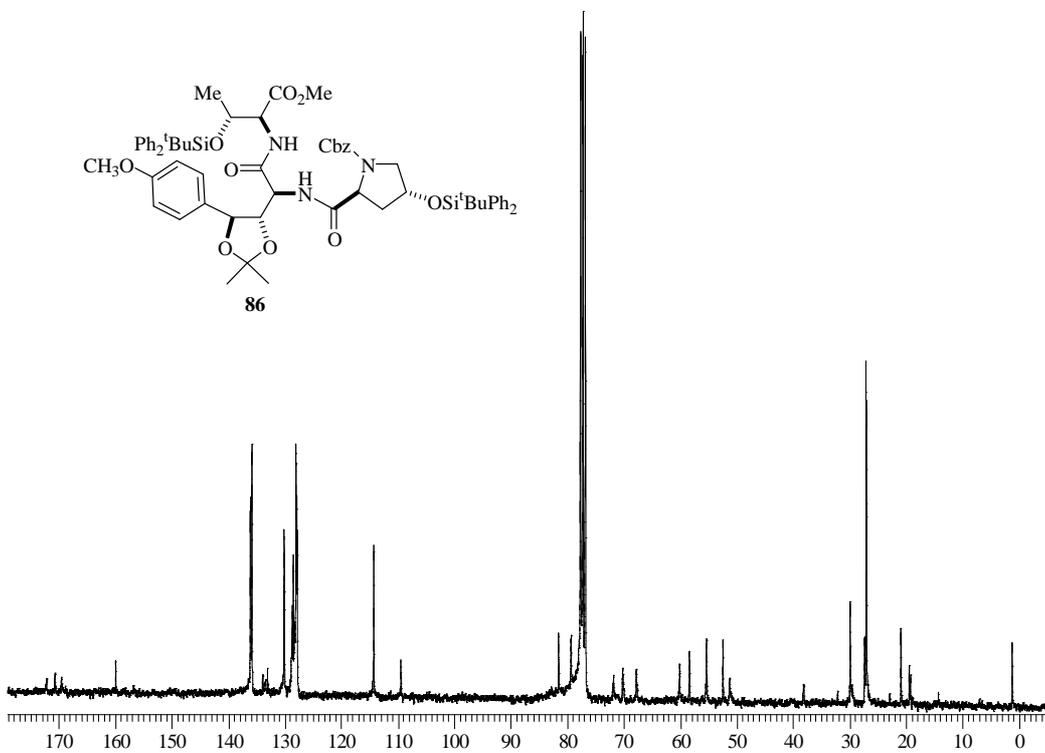
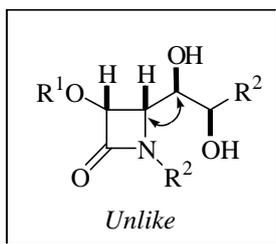


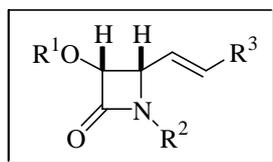
Figura 24 Espectro de ¹³C-RMN del tripéptido **86**, después de columna cromatográfica AcOEt/Hexano 1:1.

2.1.2.3. Síntesis de 3-oxi-4-(1',2'-dihidroxi-*alquil*)- β -lactamas de configuración 4, 1'-*unlike*.



En los apartados anteriores se ha mostrado la preparación de 4-(1',2'-dihidroxi-*alquil*) β -lactamas por reacción de cicloadición de las correspondientes iminas α,β -dihidroxiadas. Tal ruta ha demostrado ser muy eficiente para el acceso a los aductos hidroxilados β -lactámicos de configuración relativa *like*. En los apartados subsiguientes, se recoge una ruta alternativa diseñada con el objeto de poder acceder a los correspondientes isómeros *unlike*. Como etapas clave de la misma se hallan la preparación de 4-E-vinil β -lactamas y la posterior reacción de dihidroxilación asimétrica de las mismas.

2.1.2.3.1. Síntesis de 3-oxi-4-vinil- β -lactamas.

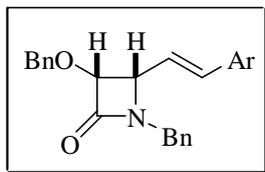


A primera vista, el método más sencillo para la obtención de 3-oxi-4-vinil β -lactamas sería la síntesis directa entre cetenas e iminas derivadas del cinamaldehído ($R^3=Ar$) o crotonaldehído ($R^3=alifáticos$).

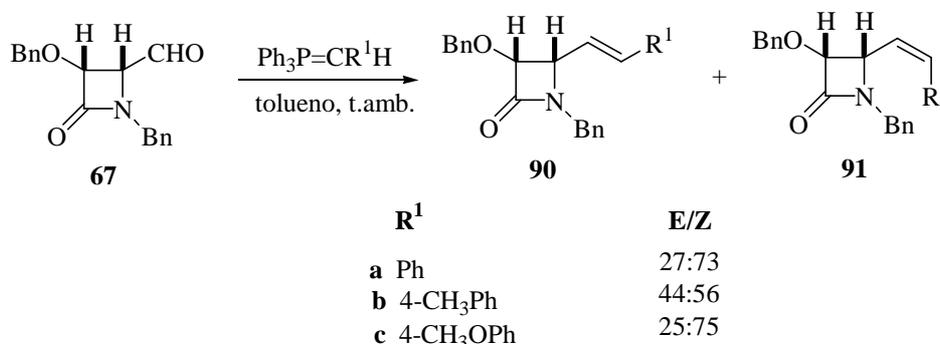
Varios grupos de investigación han estudiado el grado de diastereoselección obtenido en la reacción de cicloadición entre cetenas quirales e iminas derivadas de aminas quirales¹⁰¹. En casi todos los casos estudiados, sin embargo, se llega a mezclas de los correspondientes diastereómeros con una relación de isómeros poco satisfactoria.

¹⁰¹ (a) Van der Steen, F. H.; Van Koten, G. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 7503. (b) Bose, A. K.; Manhas, M. S.; Van der Veen, J. M.; Bari, S. S.; Wagle, D. R. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 4831. (c) Georg, G. I.; Ravikumar, V. T., *The Organic Chemistry of β -lactams*; Ed.; Georg, G. I., WCH: New York, **1993**, 295. (d) Georg, G. I.; Wu, Z. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 381. (e) Srirajan, V.; Deshmukh, A. R.; Bhawal, B. M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 5585. (f) Gunda, T. E.; Sztaricskai, F. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7985.

2.1.2.3.1.1. Síntesis de 4-(2-arilvinil)- β -lactamas por olefinación de tipo Wittig-Horner.

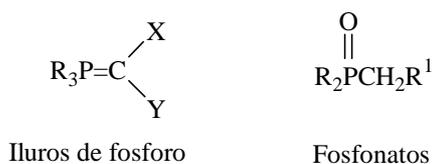


En lo que hace referencia a la primera de las aproximaciones, Beatriz Odriozola en nuestro laboratorio¹⁰⁴ había llevado a cabo la preparación de diversas 4-(2-aril)vinil- β -lactamas, vía olefinación de Wittig sobre la 4-formil- β -lactama **67** (Esquema 50). En los casos estudiados por Odriozola se obtuvieron mezclas E/Z de los correspondientes alquenos en proporciones poco satisfactorias para nuestros planes.



Esquema 50

Por lo tanto, decidimos emplear una reacción de olefinación¹⁰⁵ con fosfonatos como reactivos de olefinación. A este respecto, resultados previos han mostrado que las reacciones de olefinación con fosfonatos conduce a reacciones más selectivas que con los iluros de fosforo.



Esquema 51

La ejecución de la ruta de acceso a 4-arilvinil β -lactamas propuesta requiere de la preparación de los dos componentes a acoplar: por un lado la correspondiente 4-formil β -lactama **67** y por otro el correspondiente aril-fosfonato.

¹⁰⁴ (a) Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Gamboa, I.; Maneiro, E.; Odriozola, B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1505. (b) Odriozola, B., *Tesis Doctoral*, UPV/EHU, **1997**.

¹⁰⁵ Para una revisión sobre el tema ver: Marianoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863.

Tabla 6: Olefinación tipo Wittig-Horner de la 4-formil β -lactama **67** con los fosfonatos **96**.

Entr.	R ¹	96	(equiv.)	n-BuLi (equiv.)	Disolvente	T(°C)	67:90:91 ^a	Rdto(%) ^b
1	Ph	1	1	1	THF	0	0:78:22	59
2		1	1	1	THF	-20	8:87:5	51
3		1	1	1	Diox./THF	-20	16:84:0	54
4		1.5	1.5	1.5	Diox./THF	-20	8:92:0	61
5	4-CH ₃ Ph	1	1	1	THF	0	0:63:37	54
6		1.5	1.5	1.5	Diox./THF	-20	0:100:0	65
7	4-CH ₃ OPh	1	1	1	THF	0	20:72:8	48
8		1	1	1	Diox./THF	-20	26:74:0	58
9		1.5	1.5	1.5	Diox./THF	-20	4:96:0	60

a) La relación molar fue determinada mediante análisis de ¹H-RMN de 300MHz del crudo correspondiente. b) El rendimiento se refiere a la mezcla de los dos isómeros tras purificación por columna cromatográfica de gel de sílice.

Las proporciones de los isómeros E/Z fueron determinadas en cada caso mediante análisis del espectro de ¹H-RMN del crudo de reacción correspondiente. La proporción relativa de los isómeros en la mezcla fue calculada por integración de las señales correspondientes a los protones olefínicos vecinales, claramente distinguibles para los isómeros E y Z respectivamente.

A modo de ejemplo, en la Figura 25 se muestra el espectro de resonancia magnética nuclear de protón de la mezcla de reacción entre los compuestos **67** y **96a** (Tabla 6, entrada 2), donde aparece un doblete (H_a) y un doble doblete (H_b), centrados respectivamente, a $\delta=6.50$ ppm y a $\delta=6.15$ ppm que, en base a su constante de acoplamiento $J=15.93\text{Hz}$, fueron asignadas a los dos protones del isómero E **90a** (su proporción relativa se calculó en un 87%). De igual forma se observan un doblete (H_a') y un doble doblete (H_b'), centrados a $\delta=6.78$ ppm y a $\delta=5.71$ ppm respectivamente, con una constante de acoplamiento $J=11.50\text{Hz}$, que fueron asignados a los dos protones del isómero Z **91a** (su proporción relativa se calculó en un 5%).

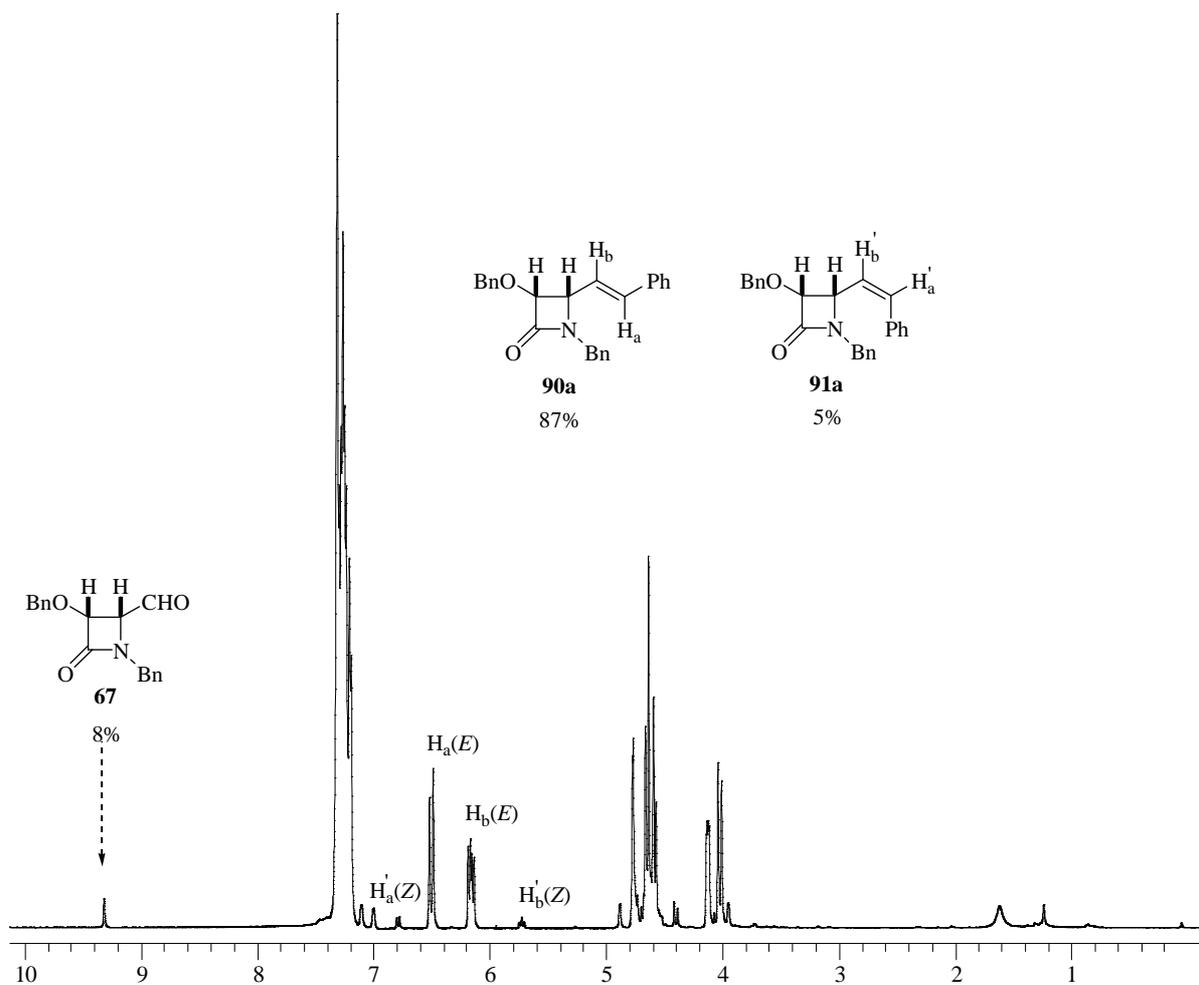


Figura 25: Espectro de $^1\text{H-RMN}$ del crudo de reacción tabla 6 entrada 2.

En la Figura 26 se muestra el espectro de $^1\text{H-RMN}$ del crudo de reacción entre los compuestos **67** y **96b** (Tabla 6 entrada 6), utilizando como disolvente una mezcla de THF/Dioxano enfriada a -20°C y utilizando 1.5 equivalentes de $n\text{-BuLi}$ y de **96b**. En este caso únicamente aparecen las señales correspondientes del isómero E **90b**.

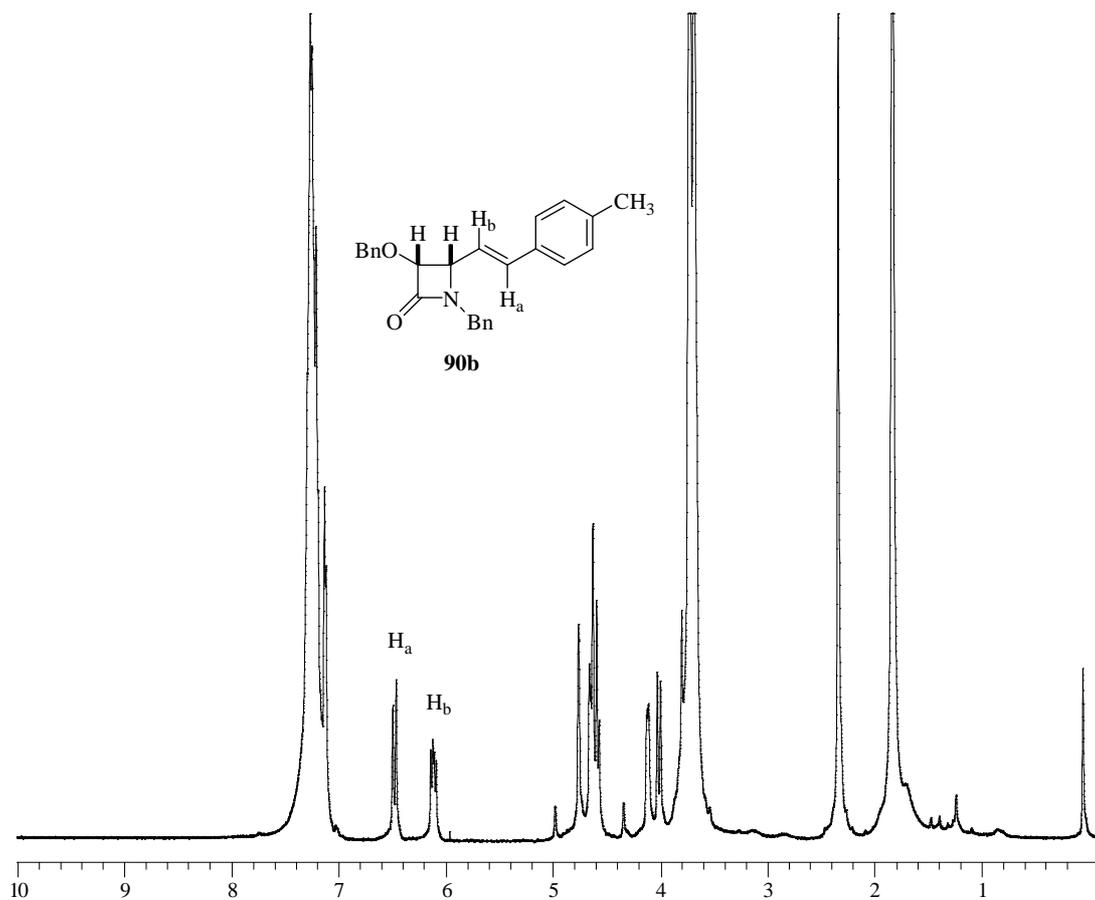
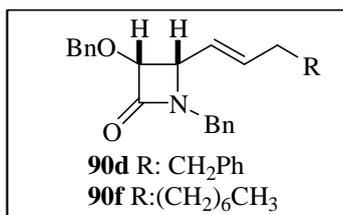


Figura 26: Espectro de ^1H -RMN del crudo de la reacción de olefinación para dar **90b**, llevada a cabo en una mezcla THF-dioxano a -20°C .

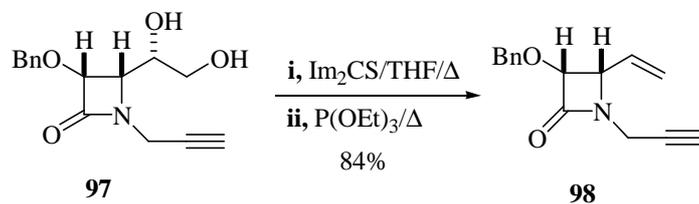
2.1.2.3.1.2. Síntesis de 4-(2-alkil)vinil- β -lactamas.



Como se ha indicado anteriormente, se concibió una segunda aproximación a 4-vinil β -lactamas, basada en una deshidratación de 1,2-dioles según el procedimiento propuesto por Corey-Winter. En este sentido, Alcaide y colaboradores¹¹⁰ habían descrito que el tratamiento de

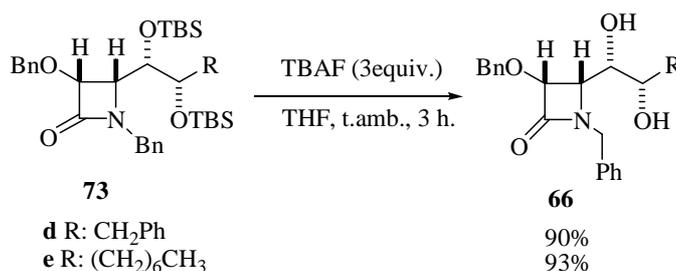
¹¹⁰ Para la aplicación de este método de didehidratación aplicada a β -lactamas, ver: (a) Li, L.; Thomas, S. A.; Klein, L. L.; Yeung, C. M.; Maring, C. J.; Grampovnik, D. J.; Lartey, P. A.; Plattner, J. J. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2655. (b) Alcaide, B.; Polanco, C.; Sierra, M. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6786.

la β -lactama dihidroxilada **97** (Esquema 55) con tiocarbonildiimidazol¹¹¹, seguido por una deshidratación pirolítica del tiocarbonato resultante en metilfosfito como disolvente, conducía al alqueno terminal **98**, con un rendimiento global del 84%.



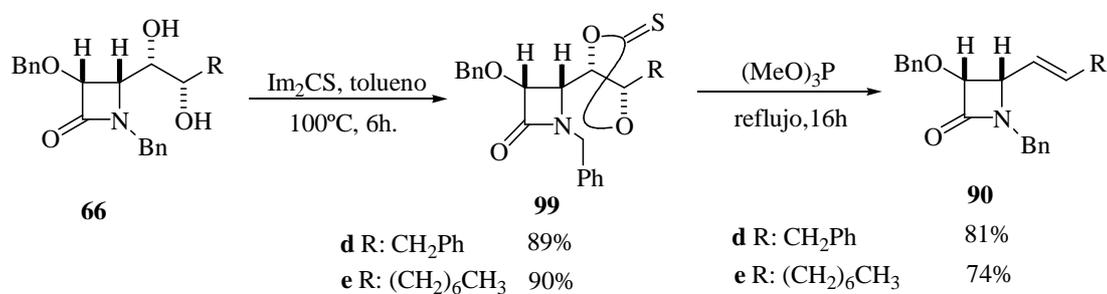
Esquema 55

En nuestro caso primeramente preparamos las β -lactamas **66** por desprotección de las β -lactamas **73** (Esquema 56), estas últimas preparadas por el procedimiento descrito en el apartado 2.1.2.1. La adición a temperatura ambiente de 3 equivalentes de fluoruro de tetrabutilamonio sobre una disolución de la β -lactama **73** en THF, permitió obtener los correspondientes dioles **66d** y **66e** con excelentes rendimientos.



Esquema 56

Aplicando el protocolo de doble deshidratación propuesto, los dioles **66** se transformaron primero en **99** por tratamiento con tiocarbonilimidazol (Im₂CS) y en una etapa posterior en los alquenos **90** por tratamiento en trimetilfosfito (MeO)₃P (Esquema 57). En estas condiciones se obtuvieron los compuestos **90** de configuración E, como productos exclusivos de reacción.



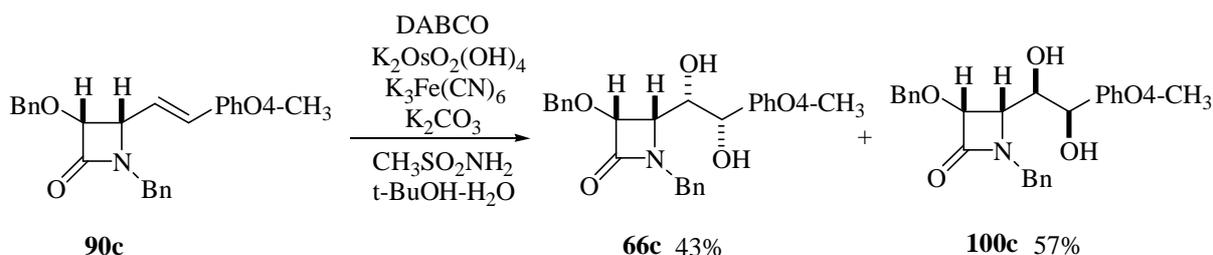
Esquema 57

¹¹¹ Horton, D.; Turner, W. N. *Tetrahedron Lett.* **1964**, *4*, 2531.

2.1.2.3.2. Síntesis de 3-oxi-4-(1',2'-dihidroalquil)- β -lactamas vía dihidroxilación asimétrica de 3-oxi-4-vinil- β -lactamas.

Una vez obtenidas las 4-vinil- β -lactamas **90a-e** deseadas nos hallamos en condiciones de proceder con la reacción de dihidroxilación. En una primera instancia decidimos determinar el grado de inducción asimétrica que ejerce el sustrato olefínico en la reacción de dihidroxilación a realizar. Se podría pensar que, dado que contamos con sustratos olefínicos con esqueleto quiral, podría haber un control estereoquímico del proceso por parte del sustrato que podría conducir a la formación mayoritaria de uno de los dos posibles productos de la dihidroxilación estereoespecífica en *sin*. Si ello fuera así, y la orientación de la inducción asimétrica fuera la deseada, no haría falta la utilización de ligandos quirales externos. Por el contrario, si el grado de control estereoquímico impartido por el sustrato fuera bajo o nulo, ó el sentido de éste no fuera el deseado, nos veríamos obligados a la utilización de ligandos quirales. A este respecto, los antecedentes bibliográficos ya auguraban resultados pobres¹¹².

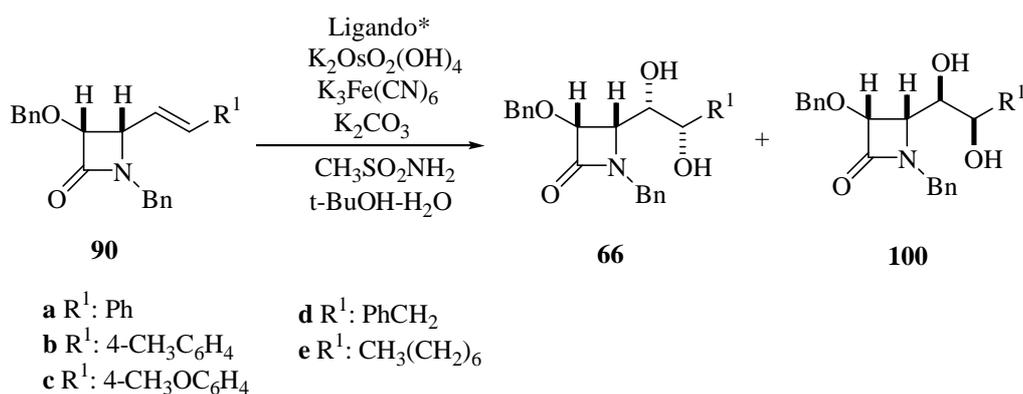
En efecto, pudimos comprobar que al efectuar la reacción de dihidroxilación empleando DABCO como amina aquiral, se obtuvo una inducción asimétrica prácticamente nula (r.d.=43:56, Tabla 7 entrada 9) (Esquema 58), lo que confirmaba los resultados anticipados por Cozzi y Thomas. Este resultado, por otra parte, nos permitió disponer de una mezcla equimolar de diastereómeros que se utilizó como patrón de comparación a la hora de las posteriores determinaciones isoméricas.



A la vista de este resultado, se vio conveniente la utilización del sistema de Sharpless. Este sistema resultó ser muy eficaz, después de que se optimizaran las condiciones de reacción. El procedimiento experimental, consistió, en la adición sucesiva sobre una mezcla de H₂O y t-BuOH de 0.01 equivalentes del catalizador de osmio [K₂OsO₂(OH)₄], 0.01 equivalentes del

¹¹² (a) Annunziata, R.; Benaglia, M.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Ponzini, F. *Bior. Med. Chem. Lett.* **1993**, 3, 2397.
 (b) Broady, D.; Rexhausen, J. E.; Thomas, E. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1083.

ligando quiral (DHQ)₂-PHAL ó (DHQD)₂-PHAL , 3 equivalentes de K₃Fe(CN)₆, 3 equivalentes de K₂CO₃ y por último metano-sulfonamida. Sobre esta mezcla de reacción enfriada a 0°C, se añadió la β-lactama **90a-e** correspondiente y la mezcla de reacción se dejó en agitación vigorosa a temperatura ambiente durante 18 horas. Los resultados logrados se han resumido en la Tabla 7.



Esquema 59

En lo que hace referencia a las reacciones con ADmix-α, en las condiciones expuestas se obtuvo gran cantidad de alqueno de partida sin reaccionar, por lo cual, se decidió realizar la reacción a 0°C y aumentar el número de equivalentes de catalizador y de ligando quiral de 0.01 a 0.05. De esta manera se lograron conversiones prácticamente totales, obteniéndose en todos los casos estudiados mezclas de los isómeros **66** y **100** (Tabla 7, entradas 1, 4, 7, 12).

Por otra parte, la reacción de dihidroxilación de **90** (R¹=Aromáticos) con ADmix-β a temperatura ambiente, condujo a resultados realmente buenos, obteniéndose el compuesto **100** como único o casi único diastereómero (Tabla 7, entradas 3, 5, 8). En los demás casos estudiados, R¹= alifáticos, se obtuvieron las correspondientes mezclas diastereoméricas (Tabla 7, entradas 10, 14). Con objeto de mejorar estos últimos resultados, se decidió cambiar la temperatura de reacción a 0°C, pero desafortunadamente este cambio no implicó una mejora notable de la diastereoselección (Tabla 7, entradas 11, 13).

Tabla 7: Reacción de dihidroxilación asimétrica de las 4-alquenil β -lactamas **90**.

Entrada	90	R ¹	Reactivo (K ₂ OsO ₄ /L*(equiv.)) ^a	T(°C)	90:66:100 ^b	Rdto(%) ^c
1	a	Ph	AD-mix- α (0.05/0.05)	0	11:76:13	79
2	a		AD-mix- β (0.01/0.01)	0	50:0:50	90
3	a		AD-mix- β (0.01/0.01)	t.amb.	0:2:98	88
4	b	4-CH ₃ Ph	AD-mix- α (0.05/0.05)	0	0:90:10	77
5	b		AD-mix- β (0.01/0.01)	t.amb.	0:0:100	80
6	c	4-CH ₃ OPh	AD-mix- α (0.01/0.01)	t.amb.	100:0:0	ND
7	c		AD-mix- α (0.05/0.05)	0	0:88:12	89
8	c		AD-mix- β (0.01/0.01)	t.amb.	0:0:100	87
9	c		DABCO	t.amb.	0:43:56	ND
10	d	CH ₂ Ph	AD-mix- β (0.01/0.01)	t.amb.	0:27:73	86
11	d		AD-mix- β (0.01/0.01)	0	0:19:81	ND
12	e	(CH ₂) ₆ CH ₃	AD-mix- α (0.05/0.05)	0	0:75:25	ND
13	e		AD-mix- β (0.01/0.01)	0	0: 7:93	ND
14	e		AD-mix- β (0.01/0.01)	t.amb.	0:12:88	88

a) AD-mix- α : L*=(DHQ)₂PHAL; AD-mix- β : L*=(DHQD)₂PHAL **b)** Fue determinada mediante análisis de ¹H-RMN y ¹³C-RMN del crudo correspondiente. En las entradas 6-9 las determinaciones fueron confirmadas por análisis de HPLC. **c)** El rendimiento se refiere a la mezcla de los dos isómeros tras purificación por columna cromatográfica de gel de sílice.

Las proporciones relativas de los isómeros en la mezcla, fueron calculadas por RMN, y en los casos 6-9 fueron confirmadas mediante HPLC analítico. Para ello se utilizó como patrón de comparación el cromatograma del producto obtenido por reacción de dihidroxilación en presencia de DABCO.

En las Figuras 27, 28 y 29, pueden apreciarse sucesivamente los cromatogramas de los crudos de reacción del compuesto **90c** con ADmix- α (Tabla 7, entrada 7), con ADmix- β (Tabla 7, entrada 8) y la mezcla racémica (utilizando DABCO como amina aquiral) (Tabla 7, entrada 9).

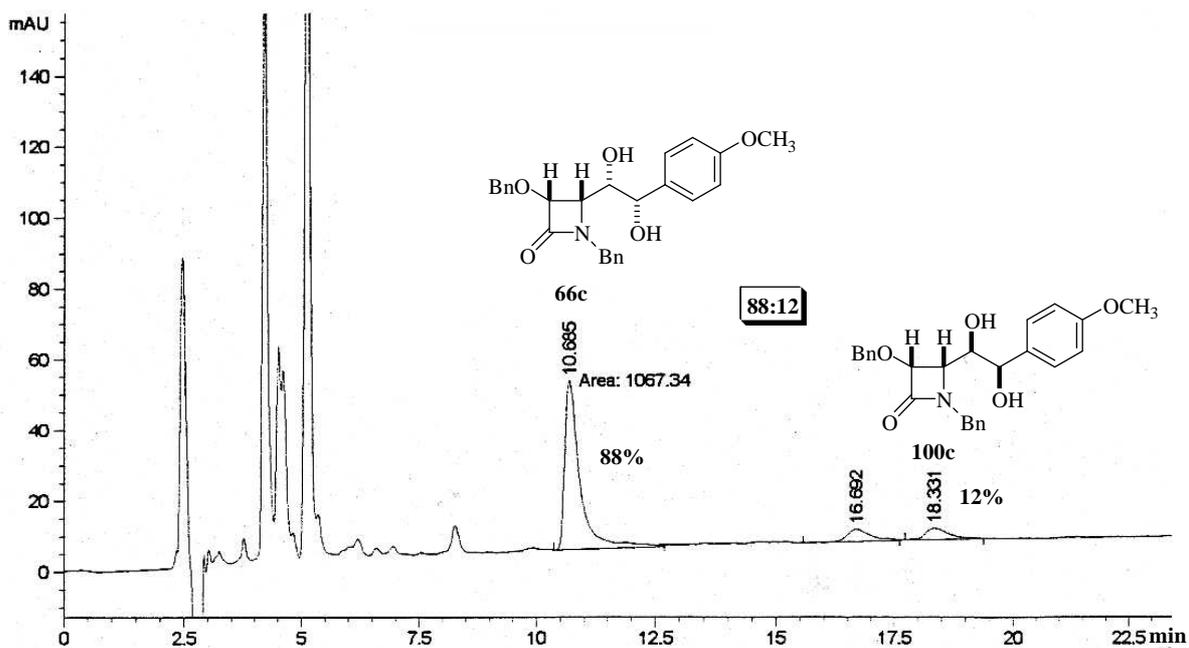


Figura 27: Cromatograma de HPLC correspondiente al crudo de reacción entre **90c** y ADMix- α . Columna Lichrosorb Si 60(5 μ m) Eluyente AcOEt/Hex. Flujo=1ml/min.

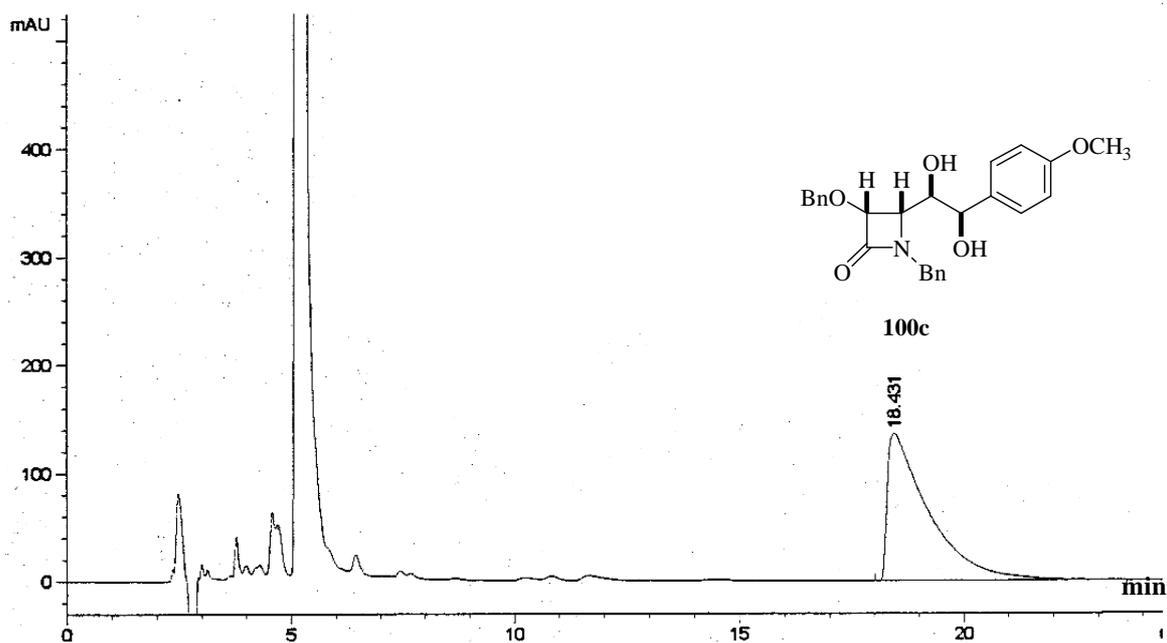


Figura 28: Cromatograma de HPLC correspondiente al crudo de reacción entre **90c** y ADMix- β . Columna: Lichrosorb Si 60(5 μ m) Eluyente AcOEt/Hex. Flujo=1ml/min.

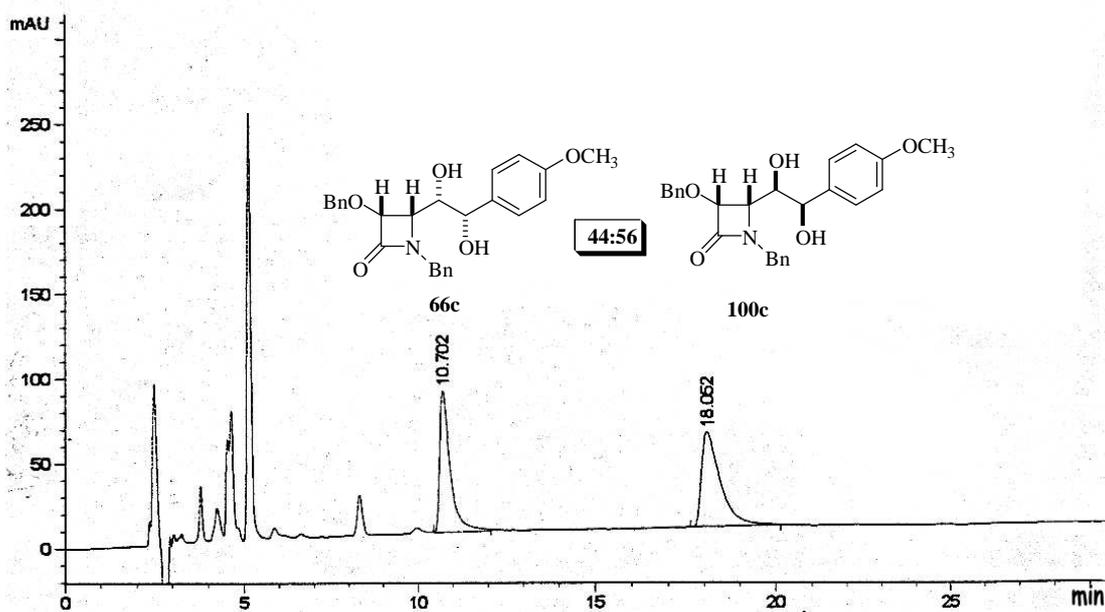


Figura 29: Cromatograma de HPLC correspondiente a la mezcla de enantiómeros. Columna Lichrosorb Si 60 (5 μ m). Eluyente AcOEt/Hex. Flujo=1ml/min.

Por su parte, la configuración del isómero mayoritario **100a** fue confirmada por análisis de difracción de rayos X de los cristales correspondientes (Figura 30).

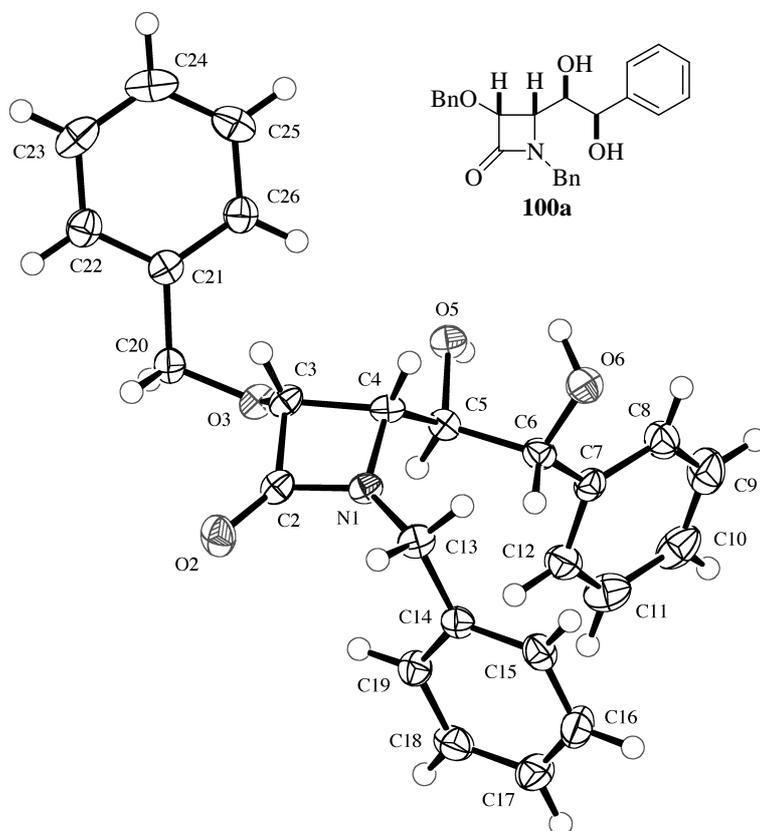


Figura 30: Representación ORTEP de la estructura molecular correspondiente al compuesto **100a**.

2.2. *Capítulo II*: Síntesis de C-glico- β -aminoácidos polihidroxilados.

2.2.1. Antecedentes y planteamiento.....	73
2.2.2. Resultados y discusión.....	82
2.2.2.1. Síntesis del (1R)-2-endo-acetilisoborneol 37	82
2.2.2.2. Preparación de sustratos glicólicos.....	84
2.2.2.3. Síntesis de α -amido sulfonas glicólicas 136 y 137	92
2.2.2.4. Reacción de Mannich entre el enolato lítico de 37 y 136 ó 137	96
2.2.2.5. Síntesis de β -aminoácidos glicólicos.....	101
2.2.2.6. Formación de α,β y β,β -dipéptidos a partir de los aductos de Mannich.....	105

2.2.1. Antecedentes y planteamiento.

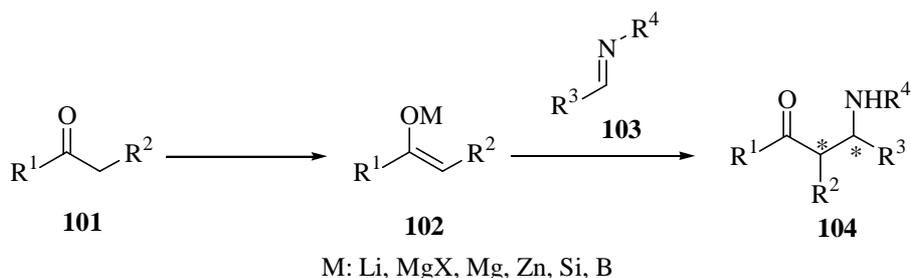
Como ya hemos comentado en la introducción de la presente memoria, a pesar de que los β -aminoácidos constituyen unidades estructurales menos extendidas en la naturaleza que los α -aminoácidos, han suscitado últimamente un considerable interés. Debido a ello, en los últimos años se ha impulsado el desarrollo de numerosos procedimientos para la preparación de β -aminoácidos en sus formas enantioméricamente puras¹¹³.

En el capítulo anterior se ha descrito una estrategia directa de síntesis asimétrica de α -aminoácidos dihidroxilados y péptidos derivados. En este segundo capítulo se abordará una estrategia general de acceso a β -aminoácidos hidroxilados y más concretamente C-glico β -aminoácidos, que presenta como novedad fundamental el empleo de una reacción asimétrica de Mannich con sustratos glicólicos.

La reacción de Mannich, que consiste en la reacción entre compuestos carbonílicos enolizables **101** y grupos azometino **103** para obtener compuestos β -aminocarbonílicos **104**¹¹⁴, puede considerarse como uno de los métodos más versátiles de acceso a β -aminoácidos. En las versiones modernas, se acostumbra a llevar a cabo la reacción de Mannich entre un enoléter o enolato metálico preformado **102**, que actúa como nucleófilo, y un reactivo azometino, también preformado, que actúa como electrófilo (Esquema 60).

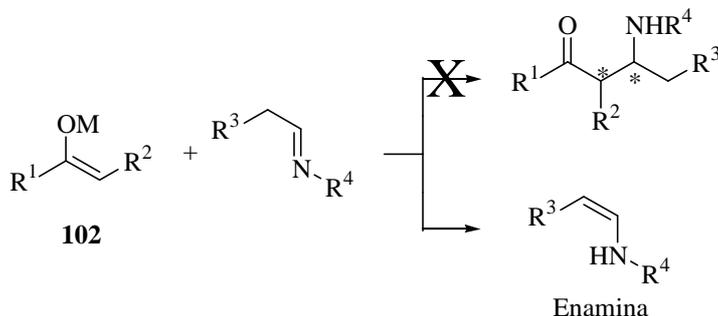
¹¹³ (a) Juaristi, E. (Ed.), *Enantioselective Synthesis of β -amino Acids*; Wiley-VCH: New York, **1997**.

¹¹⁴ (a) Tramontini, M. *Synthesis* **1974**, 703. (b) Tramontini, M.; Angliolini, L. *Tetrahedron* **1990**, 46, 1791. (c) Arend, M.; Westermann, B.; Risch, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1044.



Esquema 60: Especies implicadas en la reacción de Mannich.

Esta reacción guarda un paralelismo formal importante con la reacción aldólica, donde la especie electrófila pasa de ser un aldehído (enlace C-O polarizado) a ser un grupo azometino (enlace C-N polarizado). A pesar de este paralelismo formal, la reacción de Mannich se halla mucho menos desarrollada que la reacción aldólica. A esta situación de desigualdad contribuyen dos factores principales: por un lado, la baja electrofilia del grupo azometino en comparación a la del carbonilo, y en segundo lugar, la fuerte tendencia que presentan los grupos azometino de equilibrarse según el equilibrio imina-enamina, en lugar de experimentar reacciones de adición¹¹⁵.



Esquema 61

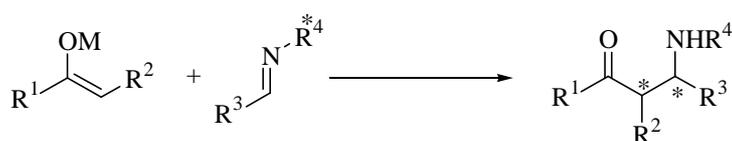
Entre las especies nucleofílicas empleadas en la reacción de Mannich se hallan los enolsilanos y enolboranos por un lado, y los enolatos de los metales de los grupos I, II y los de los grupos de transición por otro. Por su parte entre los electrófilos que se utilizan más asiduamente se hallan las iminas, los aminaes y N,O-acetales, y las sales de N-acil iminio. La activación de tales especies con ácidos de Lewis, evitando así los medios básicos que facilitarían el equilibrio imina-enamina, ha sido empleada como una solución parcial a la baja electrofilia de tales especies, aunque los métodos desarrollados pecan aún de poca generalidad respecto a la naturaleza del electrófilo. Así, la gran mayoría de los métodos descritos hasta la

¹¹⁵ (a) Risch, N.; Arend, M. *Stereoselective Synthesis (Houben-Weyl)*, Vol. E21/3 (Eds.: Helmchen, G.; Hoffmann, R. W.; Mulzer, J.; Schaumann, E.), Thieme: Stuttgart **1996**, 1833. (b) Denmark, S. E.; Nicaise, O. J. C. *Chem. Commun.* **1996**, 999. (c) Cook, A. G. *Enamines*, Marcel Dekker, INC., New York 10016, **1996**.

fecha, son eficaces sólo ante electrófilos derivados de aldehídos no enolizables.

Otro aspecto importante a tener en cuenta es el del control estereoquímico durante la generación de los nuevos centros estereogénicos (R^3 y/o $R^2 \neq H$). El estereocontrol del proceso vendrá gobernado por la inducción asimétrica que ejerzan los grupos quirales contenidos en la imina (electrófilo), en el compuesto carbonílico enolizable (nucleófilo), o en los catalizadores quirales utilizados. Se encuentran descritos diversos métodos que se ajustan a alguna de estas tres categorías, de los que a continuación se enumeran algunos casos significativos.

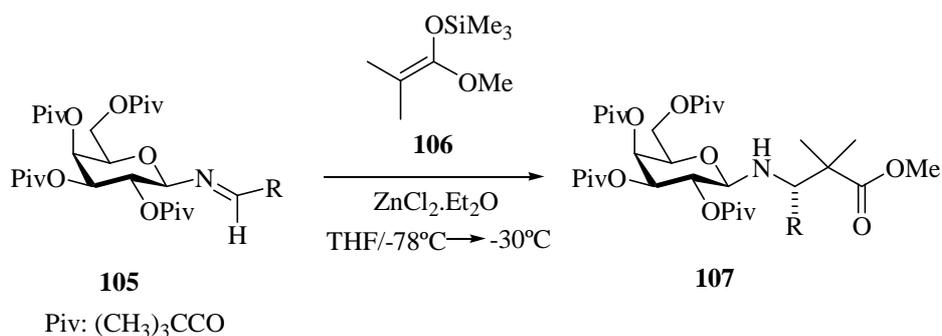
Una posibilidad consiste en la interacción entre iminas quirales y compuestos carbonílicos enolizables aquirales¹¹⁶.



M: Li, MgX, Mg, Zn,...

Esquema 62

Una contribución importante en este campo ha sido el trabajo desarrollado por Kunz y colaboradores¹¹⁷ para la síntesis de β -aminoácidos ópticamente puros. Utilizando como inductores quirales iminas derivadas de la 2,3,4,6,-tetra-O-pivaloil- β -D-galactosilamina (Esquema 63), se obtienen relaciones diastereoméricas superiores a 95:5 y rendimientos químicos comprendidos entre el 82 y 92%.

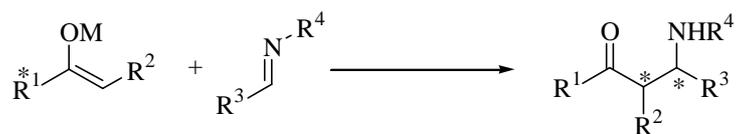


Esquema 63

La interacción entre un compuesto carbonílico enolizable quiral e iminas aquirales ha

¹¹⁶ (a) Davis, F. A.; Reddy, R. E.; Szewczyk, J. M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7037. (b) Fujisawa, T.; Kooriyama, Y.; Shimizu, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3881. (c) Guenoun, F.; Zair, T.; Lamaty, F.; Pierrot, M.; Lazaro, R.; Viallefont, P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1563. (d) Higashiyama, K.; Kyo, H.; Takahashi, H. *Synlett* **1998**, 489. (e) Davis, F. A.; Zhou, P.; Chen, B. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 13. (f) Tang, T. P.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 12. (g) Müller, R.; Goesmann, H.; Waldmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 184.

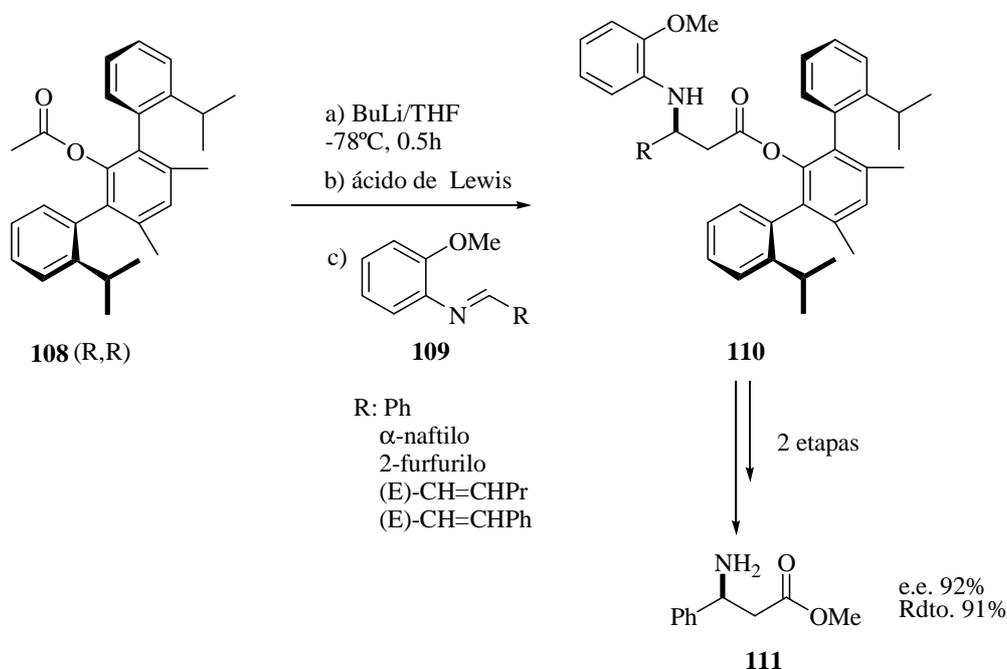
sido estudiada por distintos grupos de investigación¹¹⁸.



M: Li, MgX, Mg, Zn...

Esquema 64

En este contexto cabe destacar la síntesis de β -aminoácidos propuesto por Yamamoto y colaboradores¹¹⁹ utilizando el acetato quiral derivado del 2,6-bis(2-isopropilfenil)-3,5-dimetilfenol **108** e iminas aquirales **109**. El enolato de litio de dicho acetato reacciona con diversas iminas no enolizables en presencia de ácidos de Lewis con excelentes diastereoselectividades.



Esquema 65

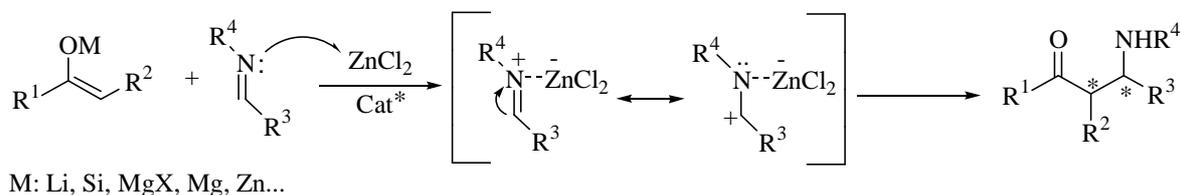
Como ya se ha comentado, las iminas son generalmente poco electrofílicas, siempre susceptibles de ser activadas por coordinación con un ácido de Lewis. Aprovechando esta circunstancia, en los últimos años se han desarrollado complejos de tipo metal-ligando quiral

¹¹⁷ Kunz, H.; Schanzenbach, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1068.

¹¹⁸ (a) Liebeskind, L.; Welker, M. E.; Fengl, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6328. (b) Oppolzer, W.; Schneider, P. *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 1817. (c) Genari, C.; Venturini, I.; Gislón, G.; Schimperna, G. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 227. (d) Enders, D.; Ward, D.; Adam, J.; Raabe, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 981. (e) McLaren, A. B.; Sweeney, J. B. *Synlett* **2000**, *11*, 1625.

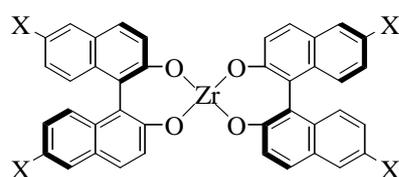
¹¹⁹ (a) Saito, S.; Hatanaka, K.; Kano, T.; Yamamoto, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3378. (b) Saito, S.; Hatanaka, K.; Yamamoto, H. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 875.

capaces de promover la reacción de Mannich enantioselectiva. En estos casos el nucleófilo carbonílico es generalmente un enolsilano (Esquema 66).



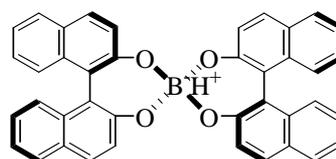
Esquema 66

Entre los complejos que actúan como catalizadores quirales, los más utilizados y sus descubridores se muestran a continuación.

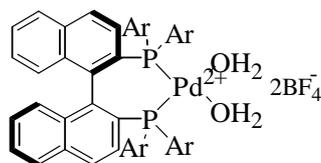


X: H, Br

112 Kobayashi (1997)¹²⁰

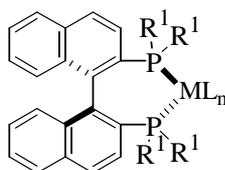


113 Yamamoto (1994)¹²¹



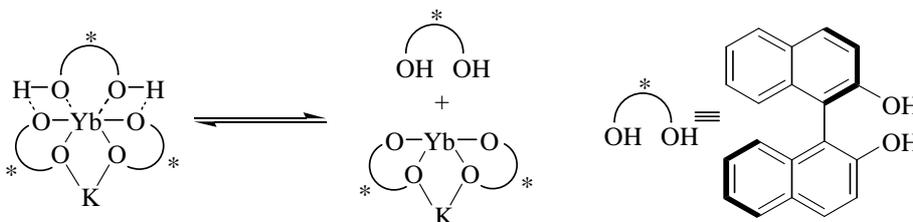
Ar=C₆H₅, C₆H₄-4-Me

114 Sodeoka (1998)¹²²



R¹: C₆H₅, ML_n=AgSbF₆
 R¹: C₆H₅, ML_n=Pd(ClO₄)₂
 R¹: 4-MeC₆H₄, ML_n=CuClO₄
 R¹: C₆H₅, ML_n=Ni(SbF₆)₂

115 Lectka (1998)¹²³



Los semicírculos representan el esqueleto 1,1'-binaftilo del binaftol

116 Shibasaki (1999)¹²⁴

Esquema 67

¹²⁰ Kobayashi, S.; Ishitani, H. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1069.

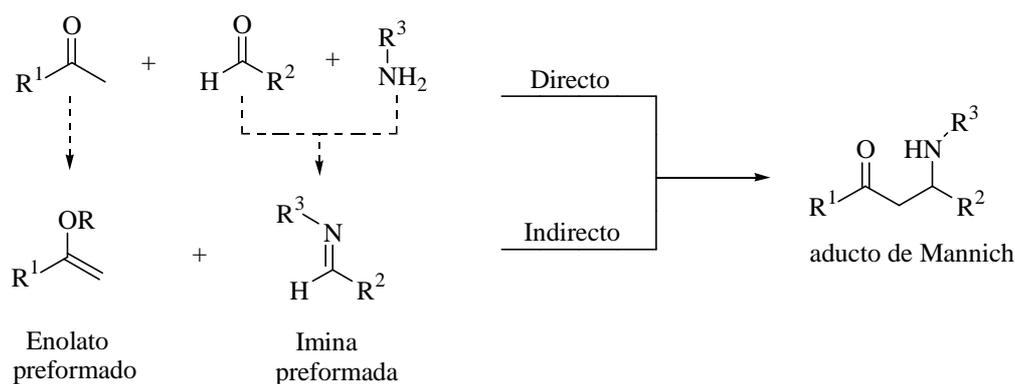
¹²¹ Iskihara, K.; Miyata, M.; Hattori, K.; Tada, T.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10520.

¹²² (a) Hagiwara, E.; Fujii, A.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2474. (b) Fujii, A.; Hagiwara, E.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5450.

¹²³ (a) Ferraris, D.; Young, B.; Dudding, T.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4548. (b) Ferraris, D.; Young, B.; Cox, C.; Drury III, W. J.; Dudding, T.; Lectka, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6090. (c) Ferraris, D.; Dudding, T.; Young, B.; Drury III, W. J.; Lectka, T. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2168.

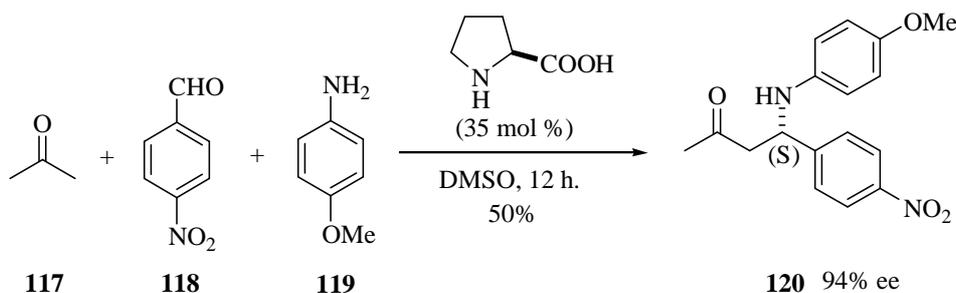
¹²⁴ Yamada, K.-I.; Harwood, S. J.; Gröger, H.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3504.

Durante los dos últimos años, han florecido nuevas estrategias tanto para la reacción de Mannich como para la adición aldólica basadas, en el empleo de cetonas no modificadas como nucleófilos en combinación con un catalizador quiral que active simultáneamente el nucleófilo y el electrófilo interviniente¹²⁵. En contraposición a los métodos indirectos, que son mayoritarios, tanto la formación del enolato o enolsilano como la del grupo azometino no ha de llevarse a cabo en una etapa previa, sino que ocurre en el mismo medio de reacción (Esquema 68).



Esquema 68

En este área, destaca el procedimiento propuesto por List¹²⁶ para la síntesis catalítica directa de β -aminocetonas a través de una reacción de Mannich de tres componentes, catalizada por la (L)-prolina que actúa también como inductor quiral (Esquema 69).



Esquema 69

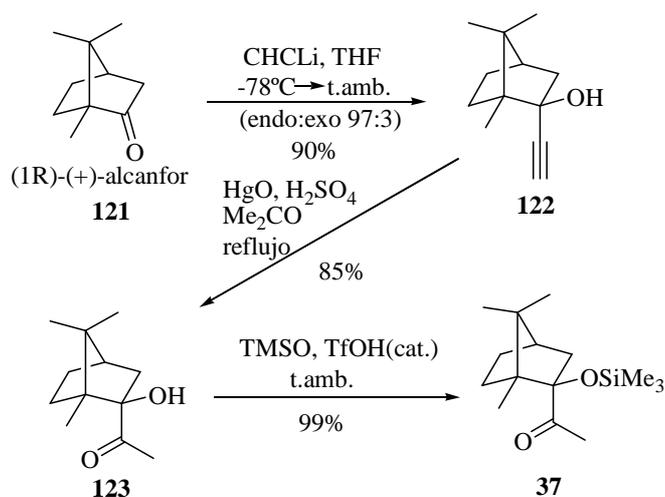
Tanto estas últimas versiones catalíticas directas de la reacción de Mannich, como las anteriormente ilustradas que involucran el empleo de silenoléteres o enolatos metálicos

¹²⁵ (a) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 496. (b) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615. (c) Hoffmann, T.; Zhong, G.; List, B.; Shabat, D.; Anderson, J.; Gramatikova, S.; Lerner, R.; Barbas, III, C.F. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2768. (d) List, B.; Lerner, R.; Barbas, III, C.F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395. (e) Notz, W.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7386. (f) Notz, W.; Sakthivel, K.; Bui, T.; Zhong, G.; Barbas, III, C.F. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 199.

¹²⁶ List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9336.

preformados, siguen presentándose poco generales respecto al electrófilo empleado. Un aspecto a añadir a lo anterior es el hecho de que las reacciones que involucran enolatos no sustituidos en posición α , es decir, enolatos del acetato o de metil cetonas, transcurren por lo general con baja estereoselectividad¹²⁷.

En respuesta a algunos de los problemas trazados, en nuestro grupo¹²⁸ se ha descubierto un nuevo sistema para efectuar la reacción de Mannich de forma eficiente. Como compuesto carbonílico enolizable, se utiliza la metil cetona **37**, sintetizada a partir de acetileno y alcanfor, según se muestra en el Esquema 70.

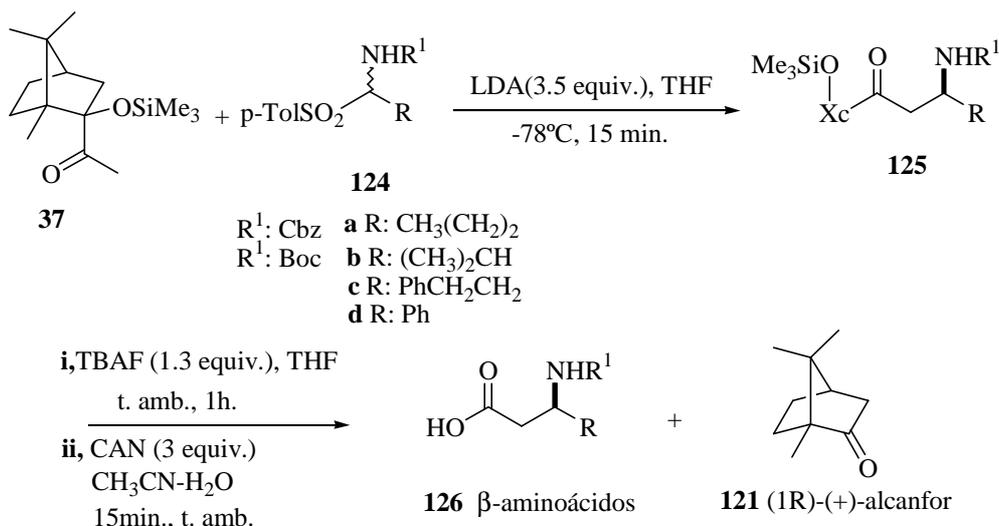


Esquema 70

Así, la reacción del enolato de litio de la metilcetona **37** con α -amido sulfonas acirales **124**, conduce a las β -aminocetonas **125** correspondientes con buenos rendimientos y relaciones diastereoméricas superiores a 96:4 (Esquema 71). El método permite obtener por escisión oxidativa con CAN los correspondientes β -aminoácidos **126** en una etapa posterior y recuperar el alcanfor **121** empleado como fuente de quiralidad. Lo sustancial del método radica en que la reacción es eficiente con azometinos derivados de aldehídos enolizables (**124a-c**), y en que las diastereoselectividades alcanzadas con este equivalente de acetato son muy elevadas.

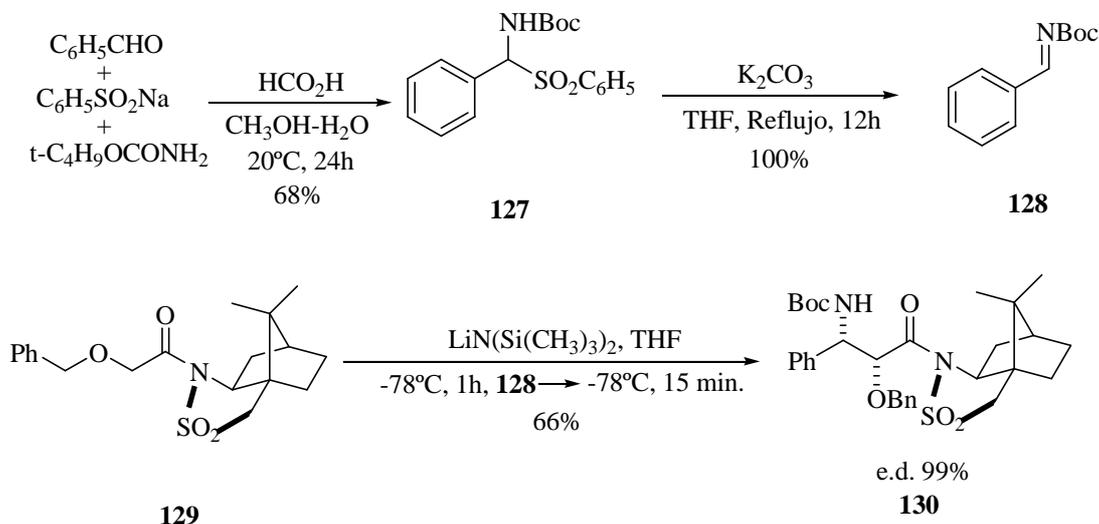
¹²⁷ Para revisiones sobre problemas estereoquímicos de enolatos no sustituidos en la posición α , ver: (a) Braun, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 24. (b) Braun, M.; Sacha, H. *J. Prakt. Chem.* **1993**, 335, 653. (c) Braun, M. *Stereoselective Synthesis (Houben-Weyl)*, Vol. E21/3 (Eds.: Helmchen, G.; Hoffmann, R. W.; Mulzer, J.; Schaumann, E.), Thieme, Stuttgart, **1996**, 133. Para algunos ejemplos, ver: (d) Broadley, K.; Davies, S. G. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1743. (e) Liebeskind, L. S.; Welker, M. E.; Fengl, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6328. (f) Shono, T.; Kise, N.; Sanda, F.; Ohi, S.; Tsubata, K. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 231. (g) Shimizu, M.; Kooriyama, Y.; Fujisawa, T. *Chem. Lett.* **1994**, 2419.

¹²⁸ Palomo, C.; Oiarbide, M.; Sharma, A. K.; M.; Gonzalez, M. C.; García, J. M.; González, A.; Landa, C.; Linden, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 1063.



Esquema 71: Reacción de tipo Mannich y síntesis de β-aminoácidos.

Este tipo de α-amido alquilsulfonas han sido utilizadas por varios autores con otros fines¹²⁹. Por ejemplo, Greene¹³⁰ y colaboradores utilizaron este tipo de metodología para la obtención de la imina **128**, intermedio en la síntesis del α-hidroxi β-aminoácido (2R, 3S)-fenilisoserina, presente en la cadena lateral del Taxol® (Esquema 72).



Esquema 72

¹²⁹ Para otros usos de las α-amido sulfonas, ver: (a) Olijnsma, T.; Engberts, J. B. F. N.; Strating, J. *Red. Trav. Chim. Pays-Bas* **1967**, 86, 463. (b) Walker, E. R. H.; Rahim, A.; Morton, J. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 4123. (c) Pearson, W. H.; Lindbeck, A. C.; Kampf, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 2622. (d) Petrini, M.; Mecozzi, T. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8970. (e) Ballini, R.; Petrini, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4449. (f) Mecozzi, T.; Petrini, M. *Synlett* **2000**, 73. (g) Petrini, M.; Mecozzi, T.; Profeta, R. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8264. (h) Murry, J. A.; Frantz, D. E.; Sohelli, A.; Tillyer, R.; Grabowski, J. J.; Reiner, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9696.

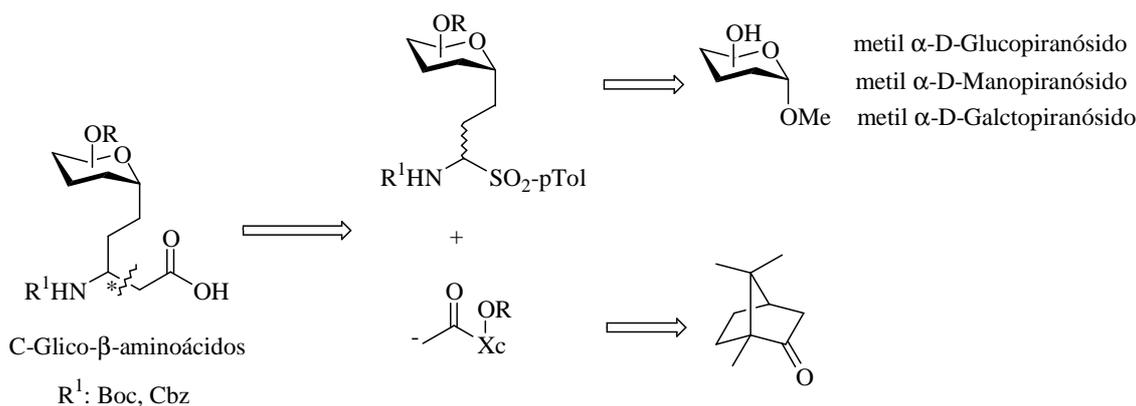
Con el objeto puesto en la síntesis de C-glico β -aminoácidos, nosotros decidimos emplear el sistema de reacción de Mannich asimétrica desarrollado en nuestro laboratorio¹³¹ por las razones siguientes: a) La reacción de Mannich en los casos en los que se había estudiado con anterioridad transcurre con diastereoselectividad total o casi total, lo que evitaría en nuestro caso posteriores separaciones de isómeros; b) El reactivo **37** necesario es fácilmente asequible en una escala de multigramos y no hay pérdida de producto valioso ya que el alcanfor, la fuente de quiralidad, se recupera; c) La generación de las α -amido sulfonas **124** a partir de los correspondientes aldehídos es un proceso “one pot” sencillo y da por lo general, productos cristalinos estables. d) Los correspondientes precursores glicólicos necesarios podrían prepararse por métodos descritos, en pocas etapas.

¹³⁰ Kanazawa, A. M.; Denis, J-N, Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1238.

¹³¹ Recientemente ha sido descrito el empleo de α -amido sulfonas soportadas en fase polimérica en reacciones de Mannich: Schunk, S.; Enders, D. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3177.

2.2.2. Resultados y discusión.

El objetivo central abordado en este segundo capítulo, es el desarrollo de una estrategia general para la obtención de C-glico- β -aminoácidos que constituyen una nueva clase de β -aminoácidos y cuyas formas oligoméricas pudieran potencialmente poseer propiedades estructurales y biológicas singulares. El plan de síntesis planteado es el que se representa en el Esquema 73.



Esquema 73

2.2.2.1. Síntesis del (1R)-endo-2-acetilisorborneol 37.

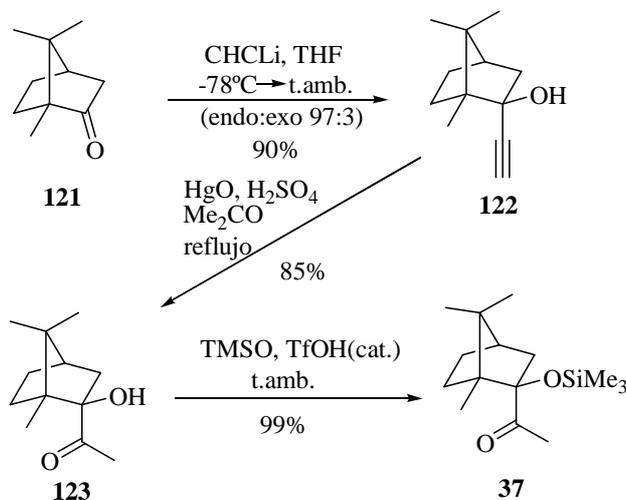
La preparación de la metil cetona **37** se llevó a cabo siguiendo el método descrito en nuestro laboratorio¹³² con anterioridad según se muestra en el Esquema 74. En una primera etapa, se procede a la adición de acetiluro de litio al (1R)-(+)-alcanfor **121**, siguiendo el procedimiento de Midland¹³³. La reacción da lugar a una mezcla endo:exo (97:3) de los correspondientes etinilcarbinoles, de la cual el isómero endo **122** fue aislado tras purificación mediante cromatografía en columna con un rendimiento del 90%. La hidratación del triple enlace¹³⁴ permitió obtener la metilcetona **123**, con un rendimiento del 85% tras recristalización en hexano. Por último, a partir de la α -oximetilcetona **123**, la sililación del grupo hidroxilo empleando 3-trimetilsilil-2-oxazolidinona y una cantidad catalítica de ácido triflico, seguida de purificación mediante cromatografía en columna, conduce a la cetona **37**

¹³² (a) Palomo, C.; González, A.; García, J. M.; Landa, C.; Oiarbide, M.; Rodríguez, S.; Linden, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 180. (b) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Aizpurua, J. M.; González, A.; García, J. M.; Landa, C.; Odriozola, I. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8193.

¹³³ (a) Midland, M. M. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2250. (b) Midland, M. M.; McLoughlin, J. I.; Werley, R. T.; *Jr. Org. Synth. Coll.* **1993**, *8*, 391.

¹³⁴ Gardner, W. S.; Mikulec, R. A. *Org. Synth. Coll.* **1963**, Vol. 4, p. 13.

de forma cuantitativa.



Esquema 74: Síntesis de (1R)-2-endo-acetil-2-exo-trimetilsililoxi-1,7,7-biciclo [2.2.1] heptano **37**.

En la Figura 31 viene indicado el espectro de ^1H -RMN de la metilcetona **37**, que es un compuesto sólido, estable a temperatura ambiente y por lo tanto de fácil almacenaje. Como señales más características se observan el singlete centrado a $\delta=0.42$ ppm correspondiente a los nueve protones del grupo trimetilsililo, los tres grupos metilo del esqueleto del alcanfor, entre $\delta=0.80$ ppm y $\delta=1.08$ ppm, y el singlete a $\delta=2.18$ ppm correspondiente a los tres protones de la metil cetona.

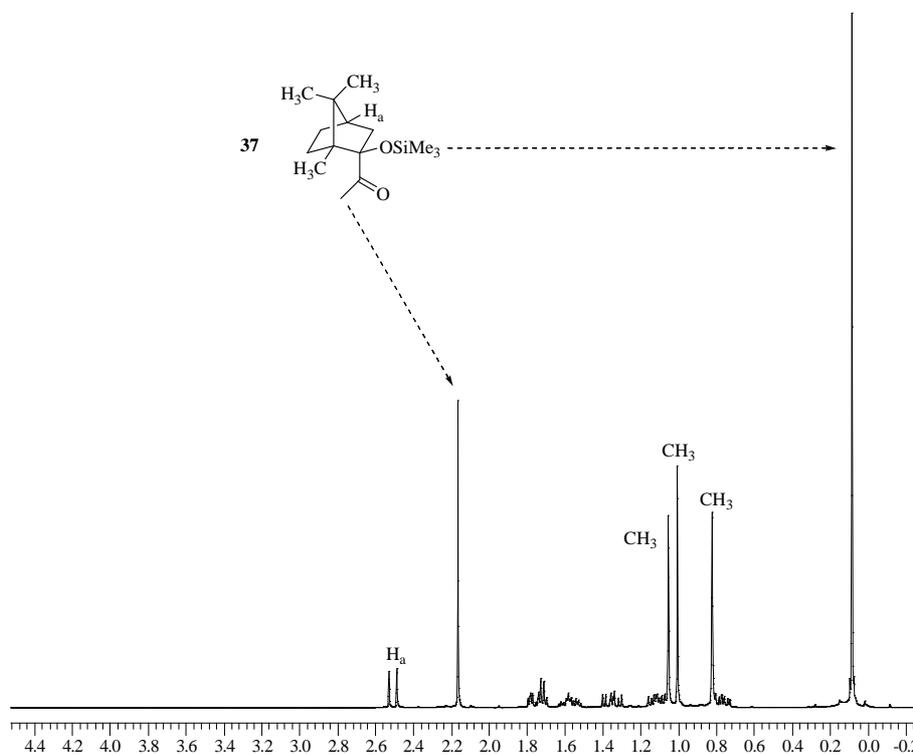
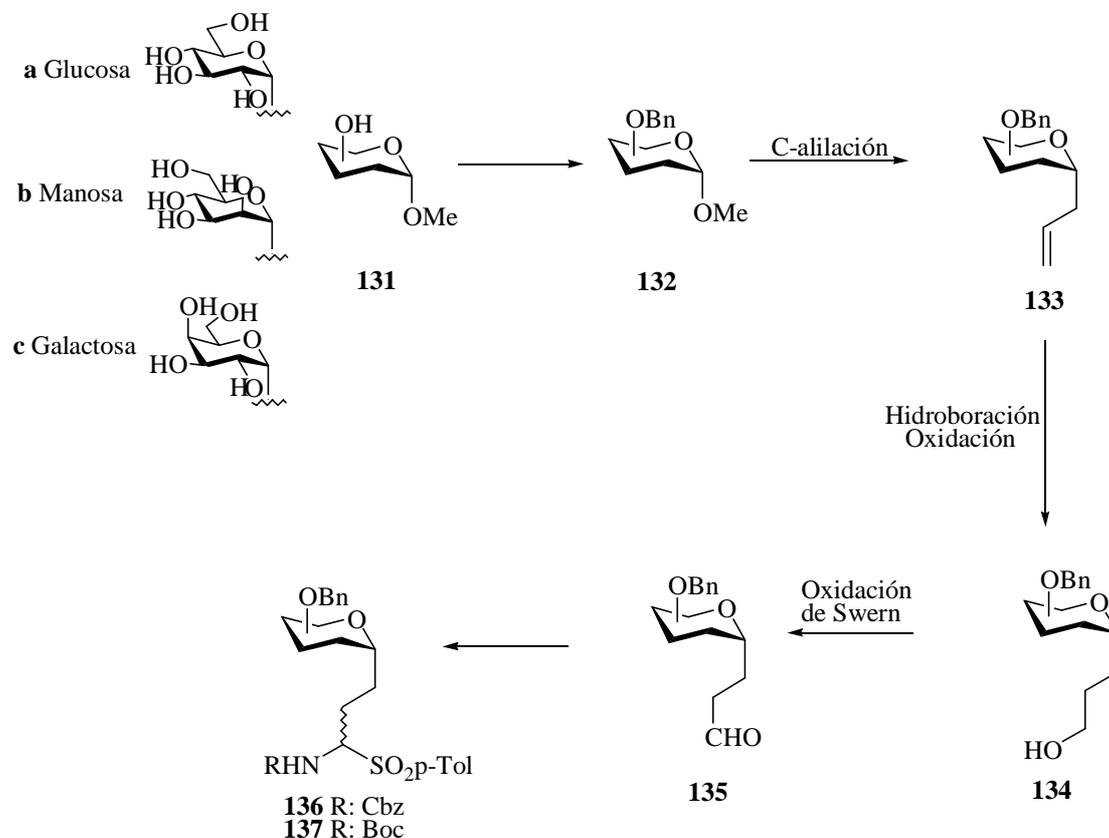


Figura 31: Espectro de ^1H -RMN correspondiente al compuesto **37**.

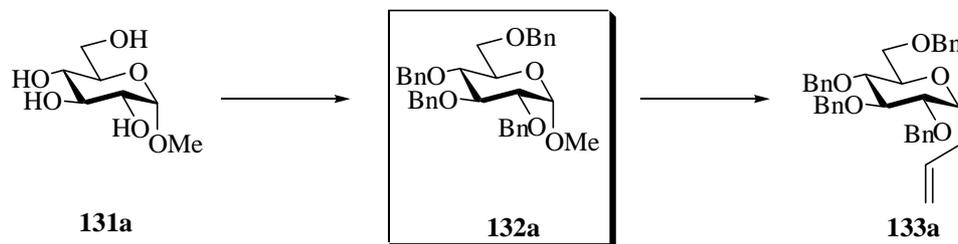
2.2.2.2. Preparación de sustratos glicólicos.

La preparación de los correspondientes aldehídos **135** necesarios para acceder a las sulfonas **136** ó **137** se planteó según el esquema de síntesis siguiente.



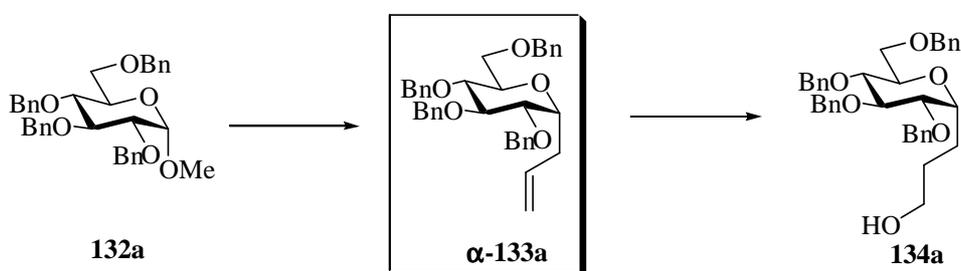
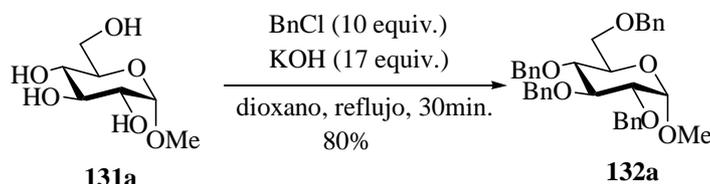
Esquema 75

Para comprobar la validez de dicho planteamiento, se eligió la glucosa como primer candidato a ser ensayado y con el que se optimizaría la ruta completa. Más adelante, con el método ya optimizado, la secuencia de reacciones fue aplicada a la galactosa y a la manosa, completando así el método para el caso de tres de las hexosas más representativas.



En primer lugar, se procedió a la protección de los grupos hidroxilo del metil α -D-glucopiranosido **131a** en forma de éter bencílico, de acuerdo con el procedimiento descrito en

la bibliografía¹³⁵. Para ello se trató el α -D-glucopiranosido de metilo **131a** con KOH y BnCl en el seno de dioxano a reflujo durante 30 minutos (Esquema 76). El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice a baja presión (AcOEt/Hex 1:4 como eluyente), obteniéndose el compuesto perbenilado **132a** con un 80 % de rendimiento.



Una vez obtenido el compuesto **132a**, se procedió a la introducción del grupo alilo en la posición anomérica del azúcar, formando así el enlace C-glicosídico. En esta etapa es primordial el control estereoquímico del proceso para llegar a obtener como producto exclusivo o casi exclusivo uno de los dos posibles epímeros. A este respecto, es conocido¹³⁶ que la alquilación de metil α -glucopiranosidos con alilsilano promovida por ciertos ácidos de Lewis transcurre satisfactoriamente con excelentes estereoselectividades, obteniéndose el isómero α como mayoritario ($\alpha:\beta$ 10>1) y con rendimientos superiores al 80%.

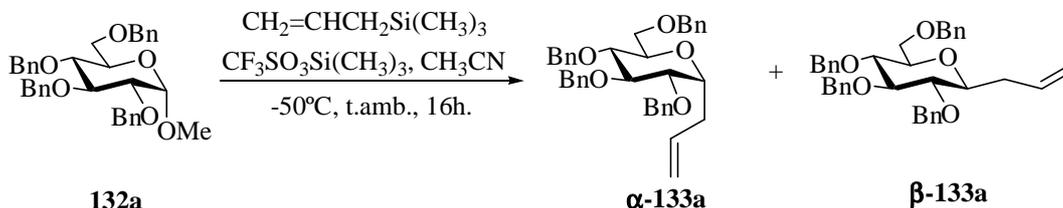
Se siguió el procedimiento experimental descrito por Hoffmann¹³⁷, el cual consistió en la adición gota a gota de trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (Triflato de trimetilsililo) sobre una disolución del azúcar **132a** y aliltrimetilsilano en acetonitrilo seco (destilado sobre

¹³⁵ (a) Tate, M. E.; Bishop, C. T. *Can. J. Chem.* **1963**, *41*, 1801. (b) Perrine, T. D.; Glaudemans, C. P. J.; Nees, R. K.; Kyle, J.; Fletcher, H. G. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 664. (c) Glaudemans, C. P. J.; Fletcher, H. G., Jr. in "Methods in Carbohydrate Chemistry" **1972**, *6*, 373.

¹³⁶ (a) Lewis, M. D.; Cha, K.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4976. (b) Hosomi, A.; Sakata, Y.; Sakurai, H. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2383. (c) Nicotra, F.; Panza, L.; Russo, G. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5627. (d) Bennek, J. A.; Gray, G. R. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 892. (e) Bertozzi, C. R.; Bednarski, M. D. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 3109. (f) Minehan, T. G.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6815.

¹³⁷ Gaertzen, O.; Misske, A. M.; Wolbers, P.; Hoffman, H. M. R. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6359.

CaH₂), previamente enfriado a -50°C. La mezcla de reacción resultante, se dejó a temperatura ambiente durante 16h (Esquema 77). Tras el tratamiento habitual, se aisló el isómero α -133a con un rendimiento del 84%, después de recristalizar en AcOEt/hexano.



Esquema 77

La determinación de la mezcla de isómeros α : β del crudo de reacción correspondiente se realizó por HPLC analítico. En la Figura 32 viene indicado el espectro de HPLC analítico del crudo de reacción, en base al cual se estableció una relación molar de 95:5 entre α -133a y β -133a.

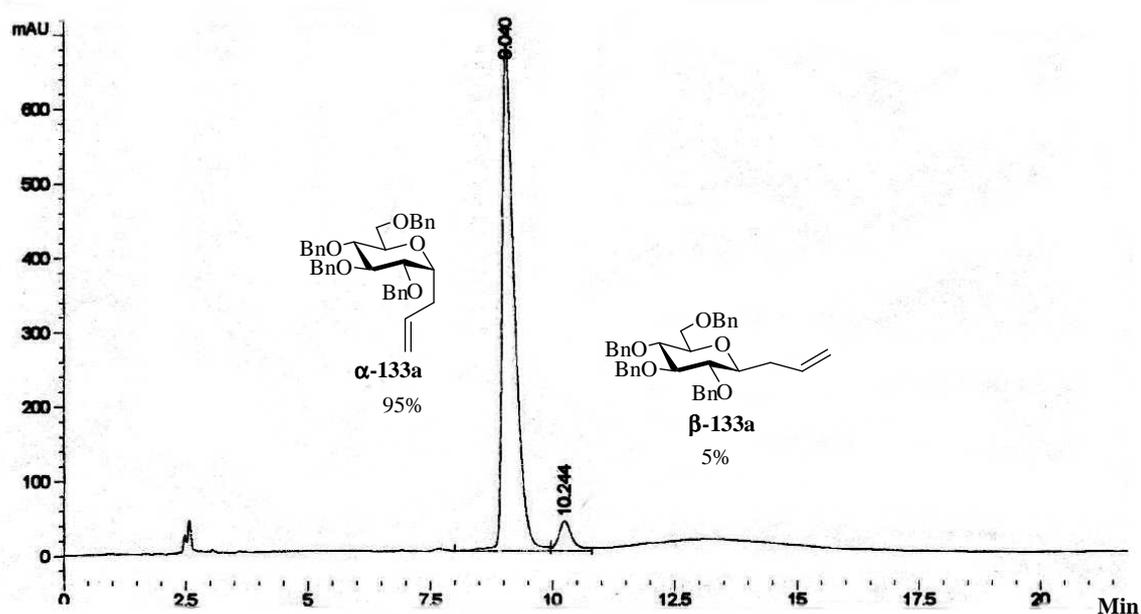


Figura 32: Cromatograma de HPLC del crudo de reacción α -133a. Se utilizó una columna Lichosorb 60 (250 x 5 mm), como eluyente AcOEt/Hex. 20:80 y un flujo de 1 ml/min.

En la Figura 33 se muestra el espectro de ¹H-RMN del compuesto α -133a puro, después de haber sido recristalizado en una mezcla de AcOEt/Hex. Dicho espectro se caracteriza por un multiplete centrado a δ = 4.13 ppm correspondiente al protón anomérico H_a y por otro multiplete centrado a δ =5.84 ppm correspondiente al protón H_b.

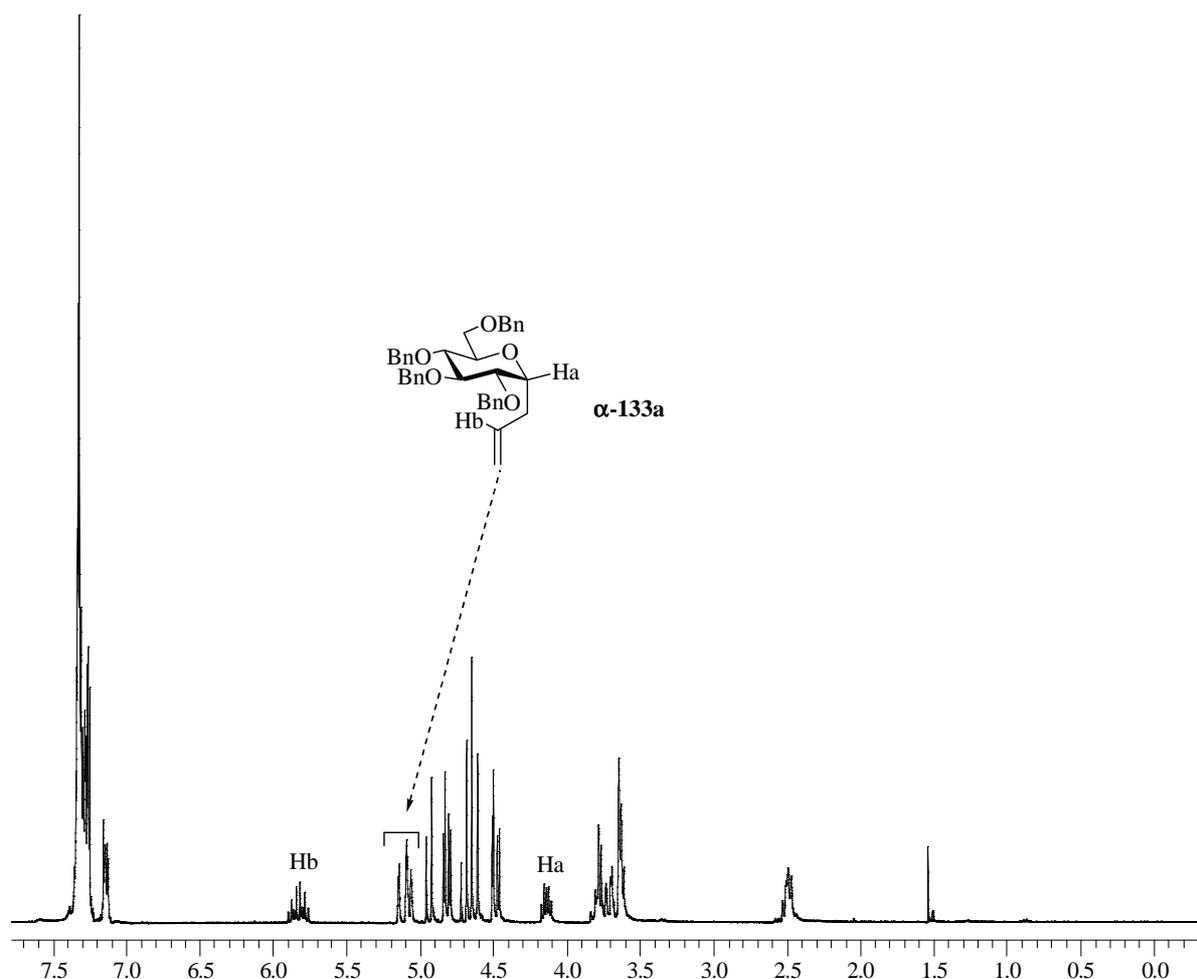
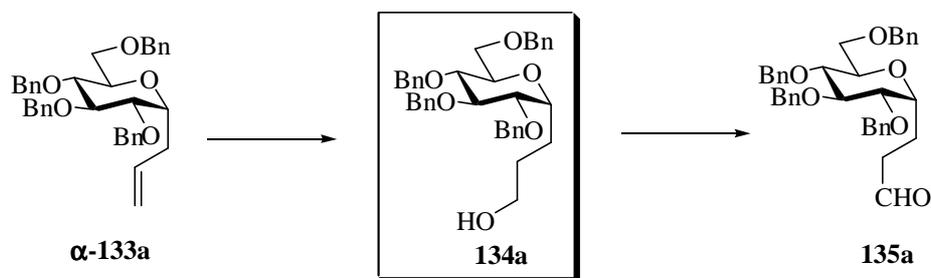


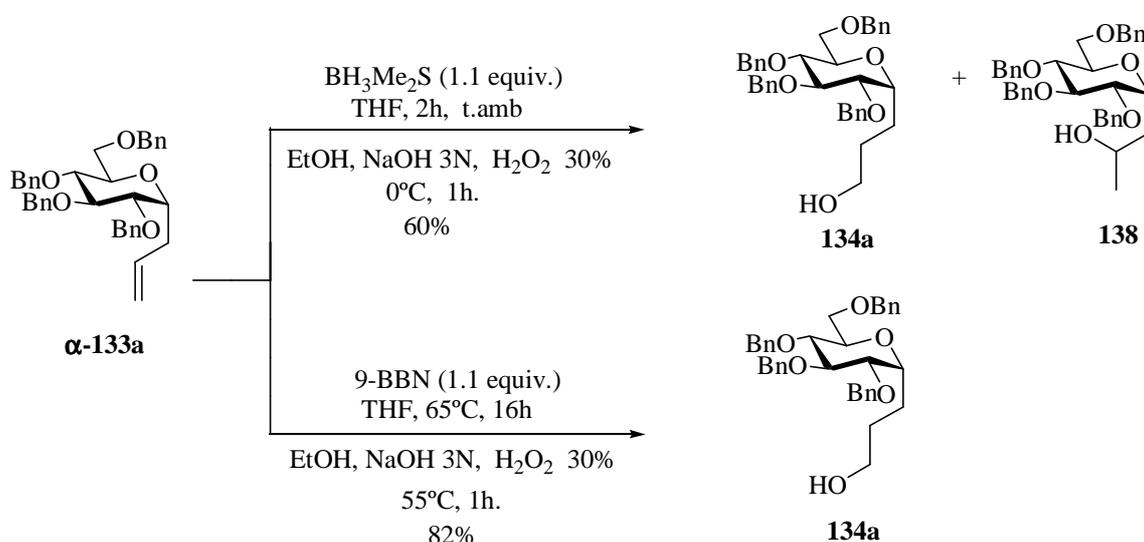
Figura 33: Espectro de ^1H -RMN del compuesto α -133a purificado.



Nuestro siguiente objetivo consistió en la transformación de la olefina α -133a en el alcohol terminal 134a, para lo cual se llevó a cabo una reacción de hidrobtoración anti-Markovnikov, seguida de oxidación. En un primer ensayo, se probó el tratamiento de α -133a con una disolución de $\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$ y posterior oxidación con H_2O_2 . Siguiendo este procedimiento se obtuvo el producto deseado 134a tras purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt/Hex 1:1) con un rendimiento del 60% (Esquema 78). Además del bajo rendimiento observado, se comprobó la presencia de un subproducto de reacción en cantidad considerable que fue identificado como el alcohol isomérico 138, cuya

proporción precisa no fue determinada.

Con objeto de mejorar este resultado y en vista de que el reactivo de hidroboración 9-BBN ha sido descrito como más selectivo que el sistema $\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$ ¹³⁸, se procedió a su utilización. De esta manera, el alcohol **134a** fue obtenido mediante reacción de hidroboración de α -**133a** con una disolución 0.5M en THF de 9-BBN, utilizando como disolvente THF y manteniendo la reacción a 65°C durante 16 horas. Tras el posterior tratamiento oxidativo con EtOH, NaOH, H_2O_2 , se obtuvo el correspondiente alcohol primario **134a** como único isómero en forma de sólido cristalino, con un rendimiento del 82% después de cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente AcOEt/Hex 1:1).



En la Figura 34 puede apreciarse el espectro de ^1H -RMN obtenido para el producto purificado **134a**.

¹³⁸ Brown, H. C.; Knights, E. F.; Scouten, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7765.

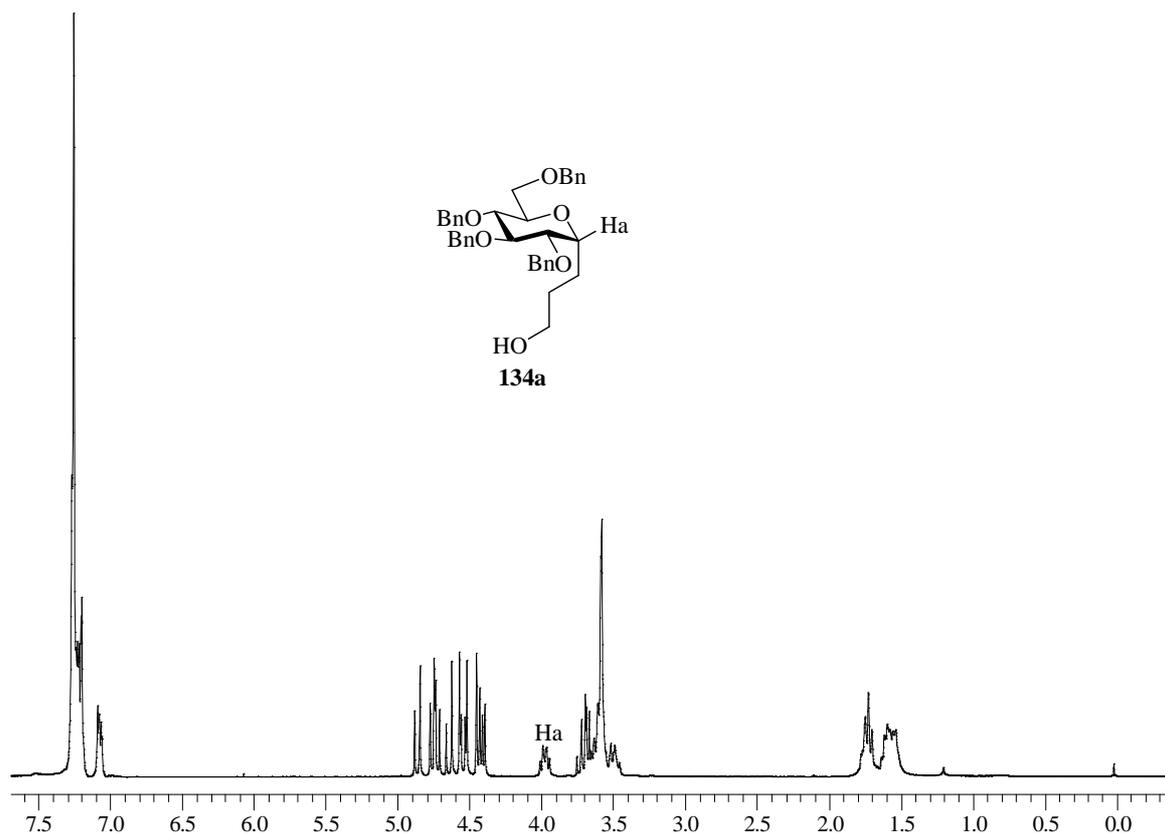
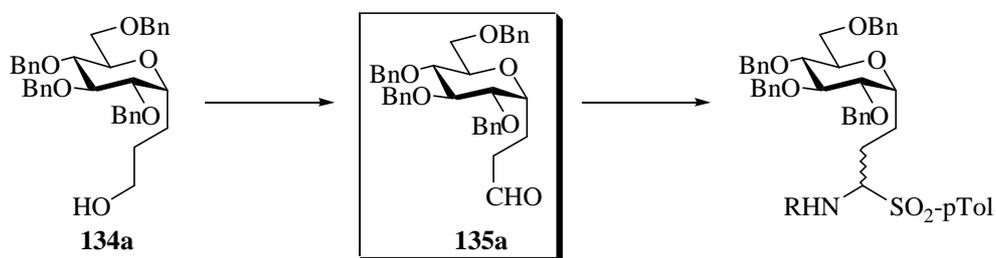
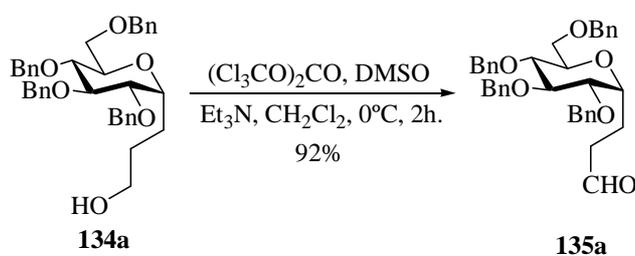


Figura 34: Espectro de ^1H -RMN del compuesto **134a** después de purificación mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente AcOEt/Hex 1:1).



Finalmente la oxidación de Swern del alcohol **134a** con el sistema DMSO/trifosgeno/TEA¹³⁹ condujo al aldehído **135a** con un rendimiento del 92% (Esquema 79).



Esquema 79

¹³⁹ Palomo, C.; Cossío, F. P.; Ontoria, J.; Odriozola, J. M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5948.

Dado que la transformación de **134a** en **135a** resulto ser muy limpia, el producto obtenido (ver espectro de ^1H -RMN para la evaluación de la pureza del compuesto obtenido) fue empleado como tal en la siguiente transformación sin necesidad de purificación.

En la Figura 35 se muestra el espectro de ^1H -RMN correspondiente al crudo de **135a**. Se observan como señales más características un singlete a $\delta = 9.79$ ppm correspondiente al protón aldehídico y un multiplete centrado a $\delta = 3.97$ ppm correspondiente al protón anomérico H_a .

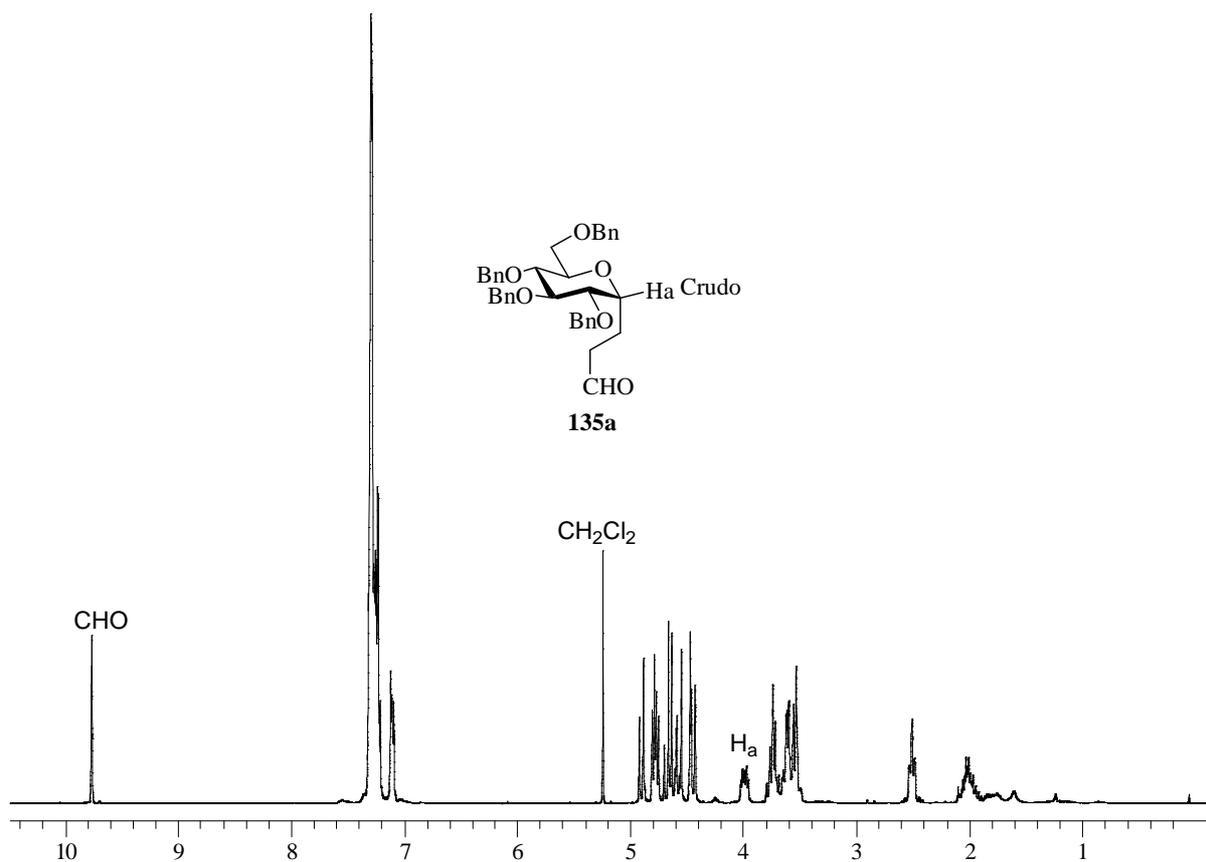
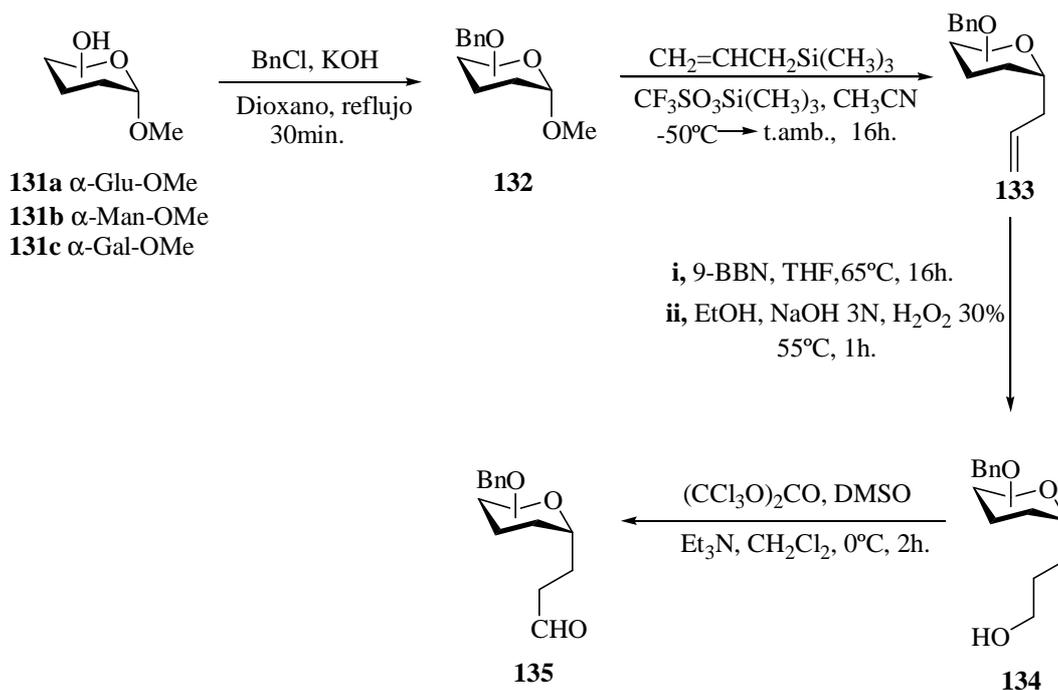


Figura 35: Espectro de ^1H -RMN correspondiente al crudo de reacción de **135a**.

Una vez resuelta satisfactoriamente la preparación del aldehído **135a** derivado de la glucosa, se procedió a realizar la misma secuencia de transformaciones con los dos azúcares restantes. Los resultados logrados y las condiciones de reacción empleadas pueden verse recogidas en el Esquema 80 y en la Tabla 8.



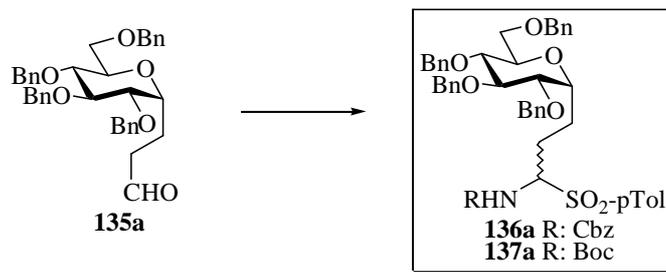
Esquema 80

Tabla 8: Rendimientos obtenidos para cada intermedio del Esquema 80.

Compuesto	132 (%) ^a	133 (%) (α : β) ^b	134 (%) ^a	135 (%) ^e
a	80	84 ^c (95:5)	82	92
b	89	83 (94:6)	75 ^c	95
c	82	80 (95:5)	78 ^d	97

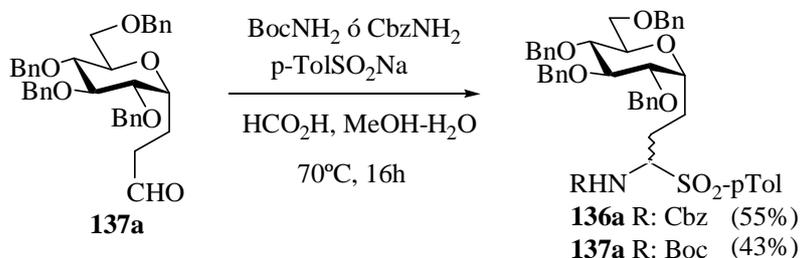
a) Rendimientos obtenidos tras purificación mediante cromatografía de gel de sílice AcOEt/Hex. 1:10.
b) Entre paréntesis se muestra la mezcla de isómeros α : β determinada en el crudo de reacción mediante análisis de HPLC analítico. **c)** Rendimientos obtenidos tras cristalización en AcOEt / Hex. **d)** El aceite fue purificado mediante HPLC preparativo empleando AcOEt / Hex (1:4) como eluyente. **e)** El rendimiento se refiere al crudo de reacción.

2.2.2.3. Síntesis de α -amido sulfonas glicólicas **136** y **137**.



De acuerdo con el planteamiento inicialmente establecido, a continuación estudiamos la preparación de las α -amido sulfonas **136a** y **137a** a partir del aldehído **135a**.

Dichas sulfonas fueron preparadas, en un principio, siguiendo el procedimiento de Pearson¹⁴⁰, a partir de carbamato de bencilo y carbamato de *tert*-butilo respectivamente, para obtener las sulfonas **136a** y **137a** (Esquema 81). El carbamato correspondiente se disolvió en agua con una pequeña cantidad de ácido fórmico a 70°C, y a continuación se adicionaron p-toluensulfinato de sodio y el aldehído **135a**. Tras agitar la mezcla a 70°C durante 16 horas, se lavó con H₂O, se extrajo con CH₂Cl₂ y se secó sobre MgSO₄. La evaporación del disolvente condujo a la N-Cbz sulfona **136a** y a la N-Boc sulfona **137a**, las cuales se obtuvieron en forma de sólidos blancos con unos rendimientos del 55% y del 43%, después de recristalizar en Et₂O/hexano.

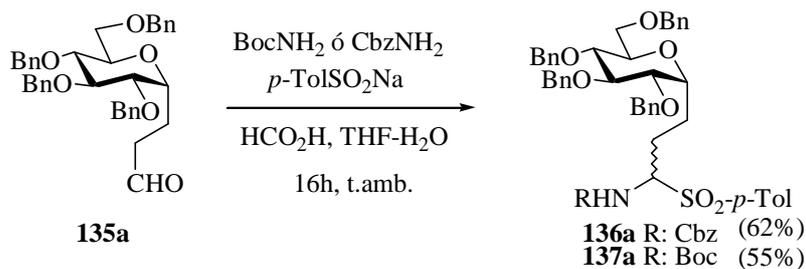


Esquema 81

Con objeto de mejorar los rendimientos obtenidos, se decidió utilizar como segundo protocolo el procedimiento experimental propuesto por Petrini y colaboradores¹⁴¹. Así, la mezcla en tetrahidrofurano/H₂O 1:2.5 de carbamato de bencilo o carbamato de *tert*-butilo (1 equiv.), p-toluensulfinato de sodio (1.1 equiv.), el aldehído **135a** correspondiente (1equiv.), y por último ácido fórmico dio lugar a las α -amidoalquilsulfonas **136a** y **137a**. Éstos se obtuvieron como sólidos blancos, con unos rendimientos del 62% y del 55%, respectivamente, después de recristalización en Et₂O/hexano (Esquema 82).

¹⁴⁰ Pearson, W. H.; Lindbeck, A. C.; Kampf, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2622.

¹⁴¹ (a) Petrini, M.; Mecozzi, T. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8970.



Esquema 82

La pureza de las sulfonas **136a** y **137a** fue un factor determinante en la posterior reacción de Mannich. El agua que pudieran retener acuída fue eliminada por disolución del crudo en CH_2Cl_2 y secado con MgSO_4 , tras lo cual fueron recristalizadas en una mezcla $\text{Et}_2\text{O/Hexano}$. Los productos así obtenidos pudieron ser almacenados al menos durante 6 meses en el frigorífico.

En la Figura 36 se muestra el espectro de $^1\text{H-RMN}$ del compuesto **137a** una vez purificado. Cabe resaltar la presencia de un conjunto de señales desdobladas, indicativas de la existencia de los dos epímeros posibles.

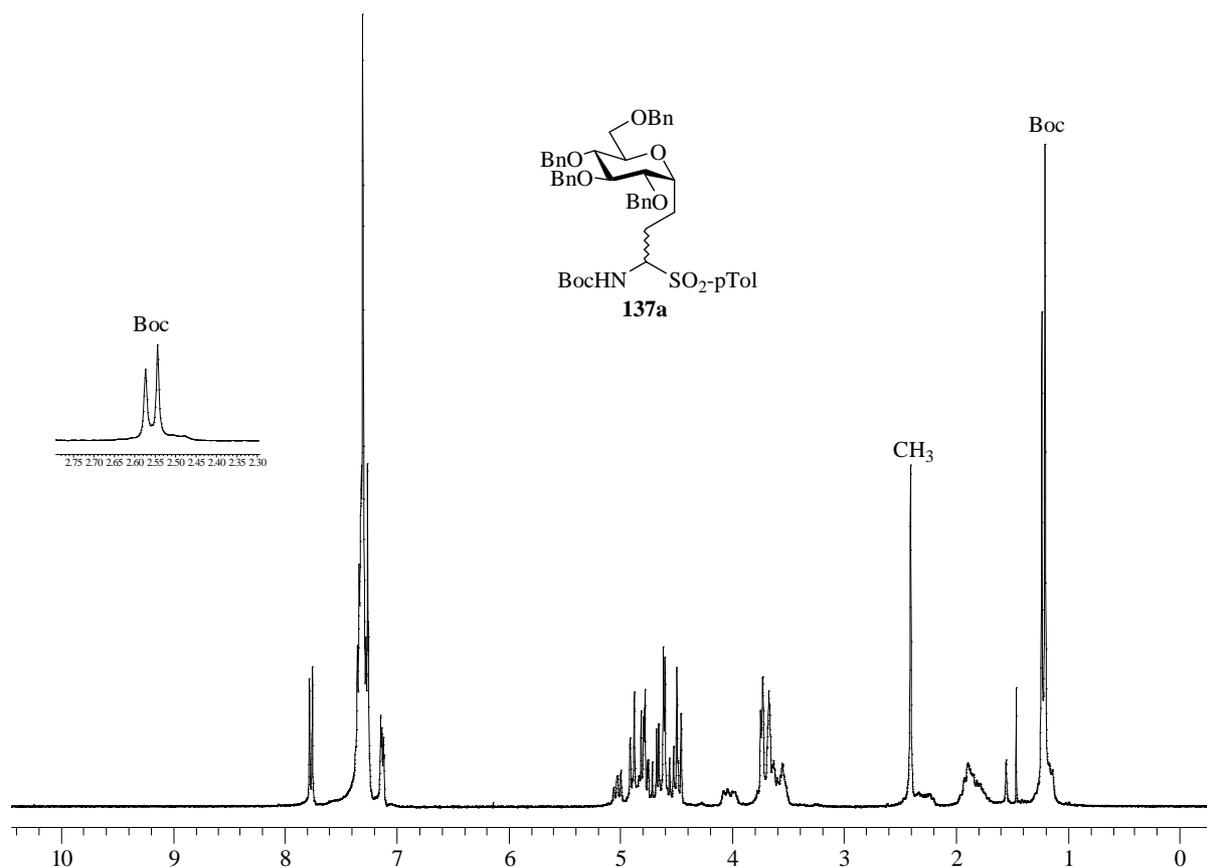
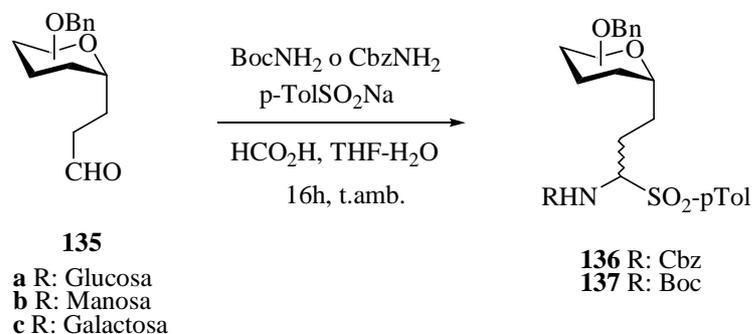


Figura 36: Espectro de $^1\text{H-RMN}$ correspondiente al compuesto **137a** después de recristalizar en $\text{Et}_2\text{O/Hex}$.

Una vez establecidas las condiciones de reacción óptimas para el caso del aldehído de la glucosa **135a**, se procedió a someter a similares condiciones de reacción a los aldehídos **135b** y **135c** derivados de la manosa y galactosa respectivamente. Los resultados obtenidos se muestran en el Esquema 83 y en la Tabla 9.



Esquema 83

Tabla 9: Síntesis de α -amido sulfonas glicólicas.

Carbamato	Aldehído 135	Producto	Rdto.(%)
CbzNH ₂			62 ^a
BocNH ₂			55 ^a
CbzNH ₂			53 ^b
CbzNH ₂			58 ^b

a) El rendimiento se refiere al peso de producto aislado después de cristalización en Et₂O/Hex.. b) El rendimiento se refiere al peso del producto purificado por cromatografía en columna de gel de sílice básica.

A diferencia de lo observado con la sulfona derivada del aldehído de la glucosa **135a**, las sulfonas derivadas de los aldehídos de la manosa **135b** y de la galactosa **135c** resultaron no ser sólidos, aislándose en forma de sirupos. Dichas sulfonas **136b** y **136c** pudieron ser purificadas mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (Merck Silicagel 60F PF₂₅₄, Ref. Merck 1.07749.1000). Una vez purificadas de esta manera, pudieron ser almacenadas sin experimentar ningún deterioro a -20°C durante meses.

El espectro de ^1H -RMN del crudo de reacción de la sulfona **136b**, Figura 37, indicó la presencia de los dos diastereómeros en una proporción 50:50. En la zona del espectro comprendida entre 5.30 y 5.50 ppm aparecen dos dobletes correspondientes a los protones amídicos CONH de cada uno de los dos diastereómeros. También se observa la existencia de carbamato de bencilo y de aldehído **135b** de partida sin reaccionar.

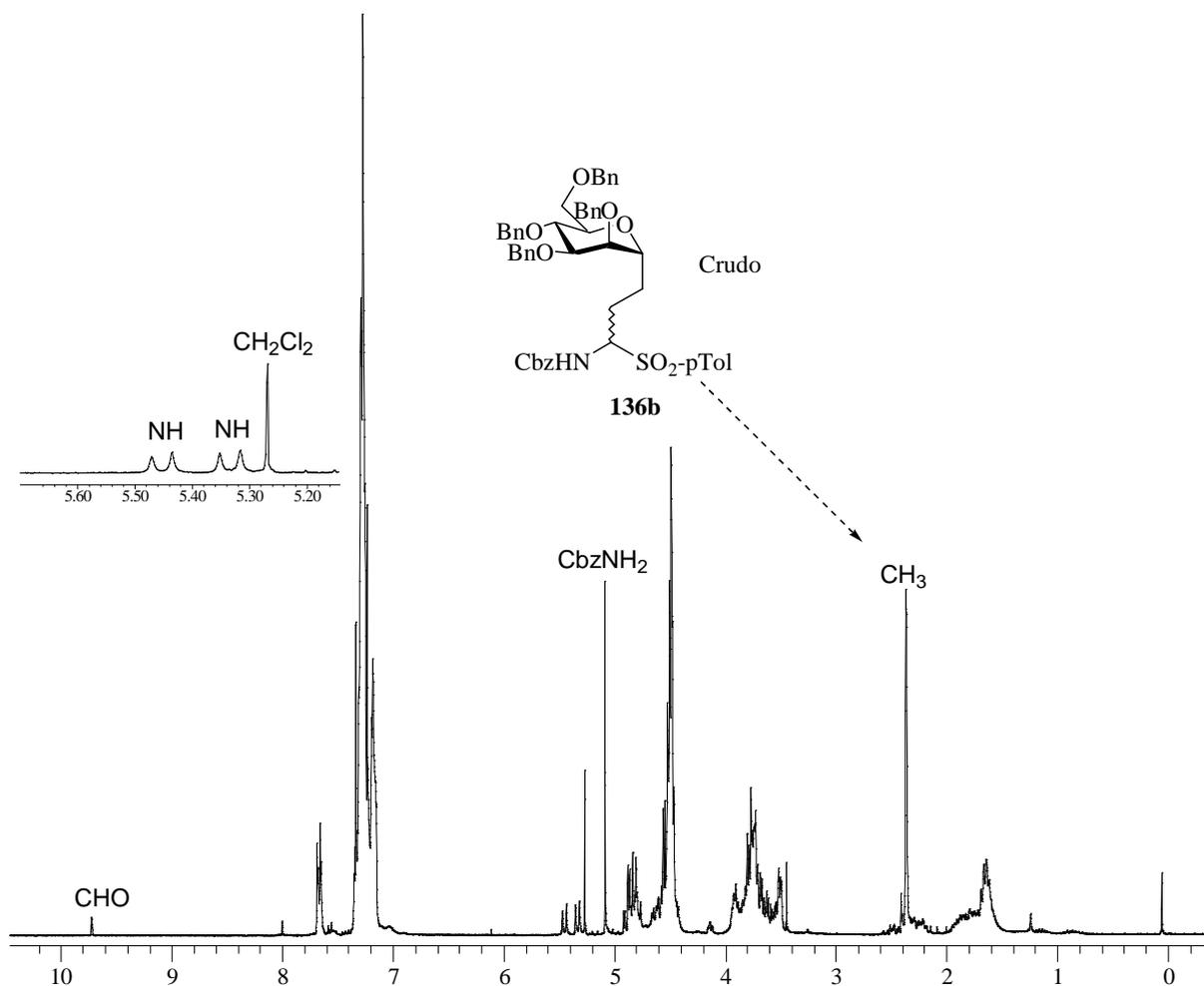
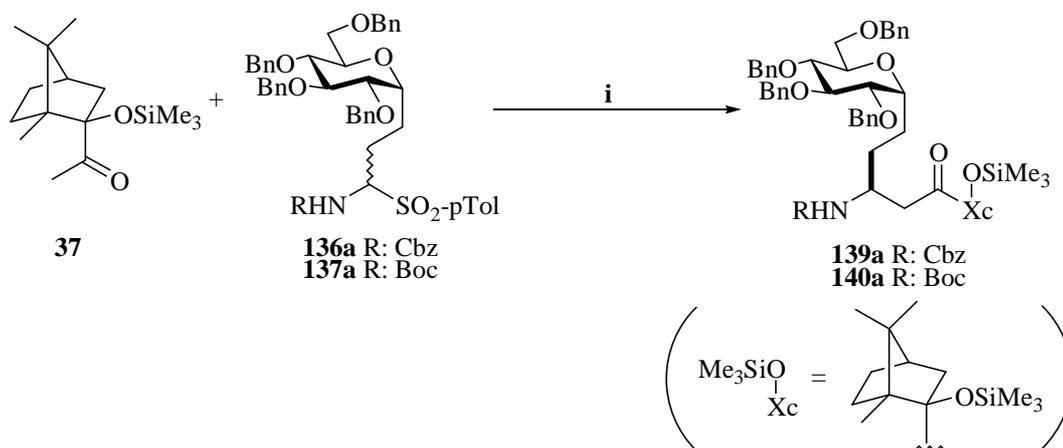


Figura 37: Espectro de ^1H -RMN correspondiente al crudo de reacción del compuesto **136b**.

2.2.2.4. Reacción de tipo Mannich entre el enolato lítico de **37** y **136** ó **137**.

Con la metilcetona **37** y las sulfonas glicólicas ya disponibles nos propusimos a evaluar la reacción de Mannich en las condiciones previamente desarrolladas en nuestro laboratorio para sustratos sencillos¹⁴². De esta manera, Esquema 84, el enolato lítico de la cetona **37** (1 equiv.) fue preparado utilizando LDA (3 equiv.), y manteniendo la agitación durante 1 hora a -78°C . A continuación se adicionó gota a gota la sulfona **136a** (1.6 equiv.) disuelta en THF a -78°C . Una vez finalizada la adición, la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 25 minutos a la misma temperatura. Transcurrido ese tiempo, y tras el tratamiento acuoso correspondiente, se obtuvo el compuesto **139a** con un rendimiento químico después de purificación cromatográfica del 52%. (Tabla 10, entrada 1)



Reactivos y condiciones: i, LDA, **37**, THF, -78°C , 1h., y después **136** ó **137**, THF, -78°C , 25min.

Esquema 84

Con objeto de mejorar el rendimiento químico moderado obtenido, se procedió a evaluar la reacción de Mannich entre la sulfona **136a** y el enolato lítico de **37** bajo diferentes condiciones de reacción. En la Tabla 10 se han recogido los datos medidos en los experimentos más significativos.

¹⁴² Palomo, C.; Oiarbide, M.; Sharma, A. K.; González, M. C.; García, J. M.; González, A.; Landa, C.; Linden, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1063.

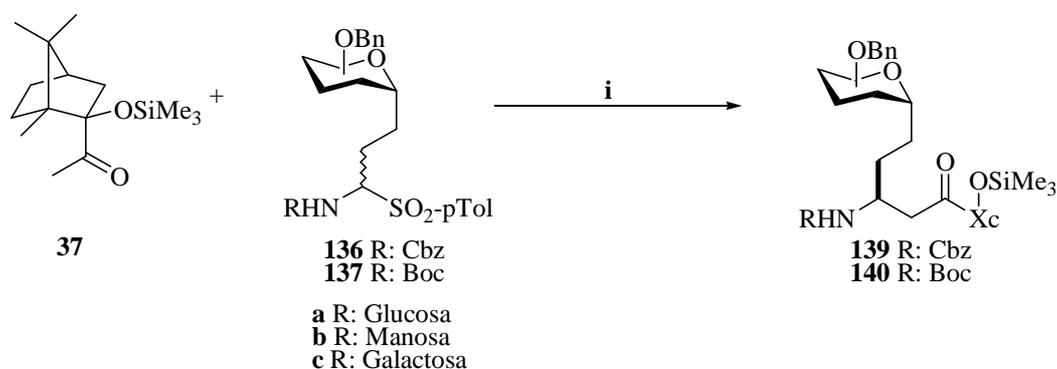
Tabla 10: Reacción de Mannich del enolato lítico de **37** con la sulfona **136a** llevadas a cabo en diferentes condiciones^c.

Entrada	136a (equiv.)	37 (equiv.)	t (min)	LDA (equiv.)	139a ^a (%)	37 ^b (%)
1	1.6	1	25	3	52	30
2	1	1	25	2.5	47	44
3	1	1.1	60	2.3	48	40
4	1	3	25	4.5	78	74

a) El rendimiento se refiere al peso del producto tras purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice AcOEt/Hex. 1:10 y está calculado respecto al reactivo limitante (entradas 1-3 respecto al compuesto **37**; entrada 4 respecto al compuesto **136a**) **b)** Metil cetona **37** de partida recuperada después de cromatografía en columna de gel de sílice AcOEt/Hex. 1:10. **c)** En todos los casos la reacción se llevó a cabo a -78°C .

De los datos representados en la Tabla 10 se desprende que las condiciones de reacción óptimas (Tabla 10, entrada 4) se obtuvieron utilizando una relación molar **136a:37** 1:3. En este caso se obtuvo el aducto **139a** con un rendimiento químico del 78%. Aunque se empleó un exceso de **37**, éste fue fácilmente recuperado tras la reacción en un 74% después de cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt/Hex 1:10). Es importante señalar que en ninguno de los casos se pudo recuperar sulfona de partida sin reaccionar, algo que por otra parte no es sorprendente si se acepta que la etapa de eliminación a la N-acil imina es irreversible.

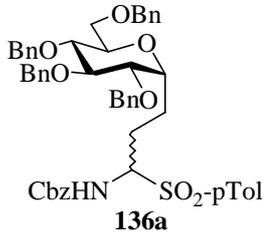
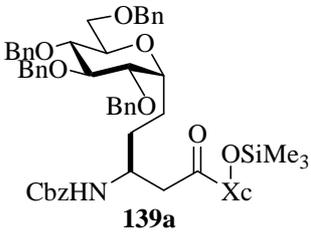
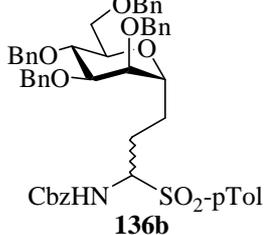
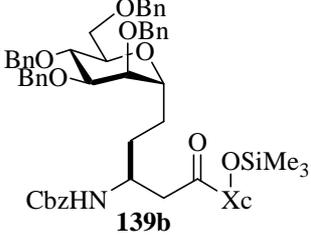
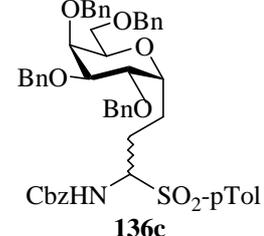
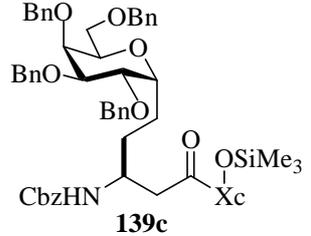
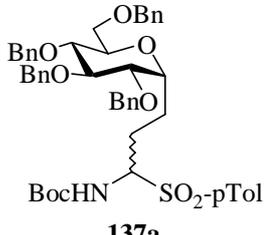
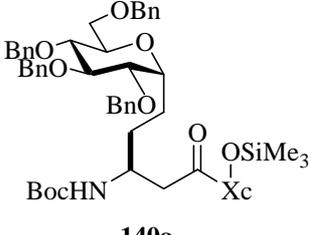
A continuación, se procedió a llevar a cabo la reacción de Mannich entre la cetona **37** y las sulfonas restantes **136b**, **136c** y **137a** bajo las condiciones previamente optimizadas. Los resultados obtenidos se muestran en el Esquema 85 y Tabla 11.



Reactivos y condiciones: **i**, LDA (4.5 equiv.), **37** (3 equiv.), THF, -78°C , 1h., y después **136** ó **137** (1 equiv.), THF, -78°C , 25min.

Esquema 85

Tabla 11: Reacción de Mannich del enolato lítico de **37** con las sulfonas **136** y **137**.

Entrada	Sulfonas	Aducto	Rdto.(%) ^a	37 (%) ^b
1	 136a	 139a	78	74
2	 136b	 139b	63	68
3	 136c	 139c	56	87
4	 137a	 140a	70	94

a) El rendimiento se refiere al peso del producto tras purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice. b) En todos los casos se recuperó el exceso de metil cetona **37** con rendimientos que oscilaron entre un 70% y un 95%.

Como puede observarse, los rendimientos del producto de reacción una vez purificado por cromatografía son buenos en los cuatro casos estudiados, y lo que es más importante sólo se detectó uno de los dos diastereómeros posibles a juzgar por los espectros de ¹H-RMN, ¹³C-RMN y HPLC obtenidos. Esta constatación, que está en concordancia con los resultados obtenidos en nuestro laboratorio con sulfonas sencillas, fue corroborado indirectamente tal como se indicará más adelante.

En las Figuras 38 y 39, se muestran los espectros de ¹H-RMN del crudo de reacción de **139a** y del compuesto **139a** después de purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt/Hexano 1:10).

La ampliación insertada en la Figura 38, muestra la zona de 2.2-3.2 ppm del espectro de ^1H -RMN, en la que aparece el sistema ABX correspondiente a cada uno de los dos protones del metileno en posición α al grupo carbonilo.

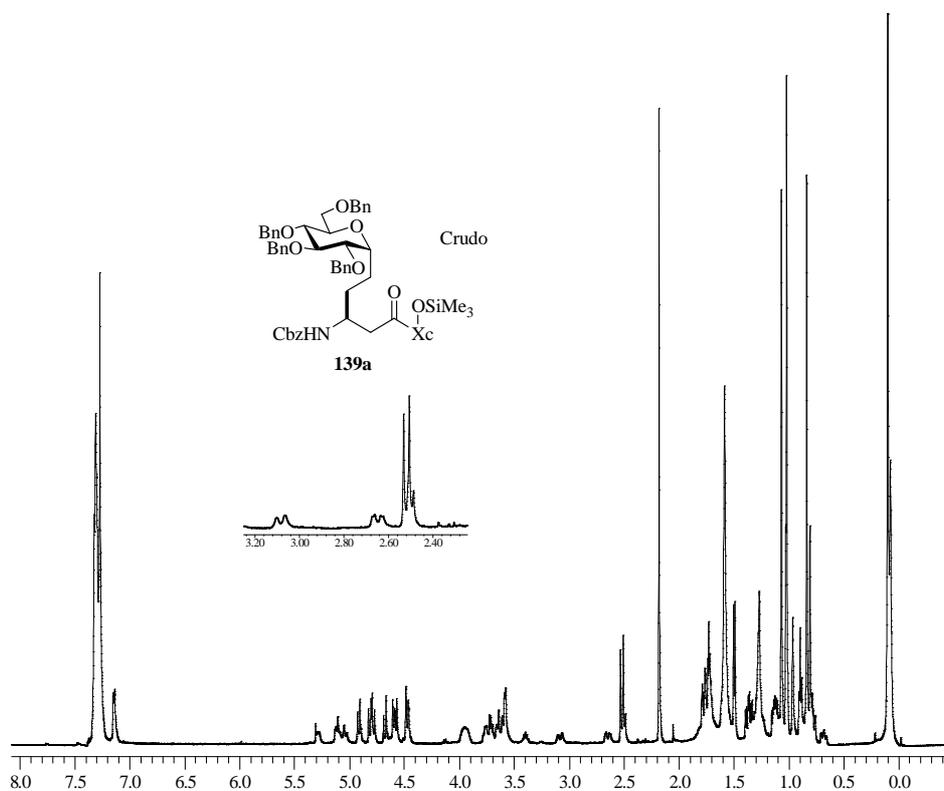


Figura 38: ^1H -RMN (500MHz) del crudo de reacción del producto **139a** (Tabla 11, entrada 1).

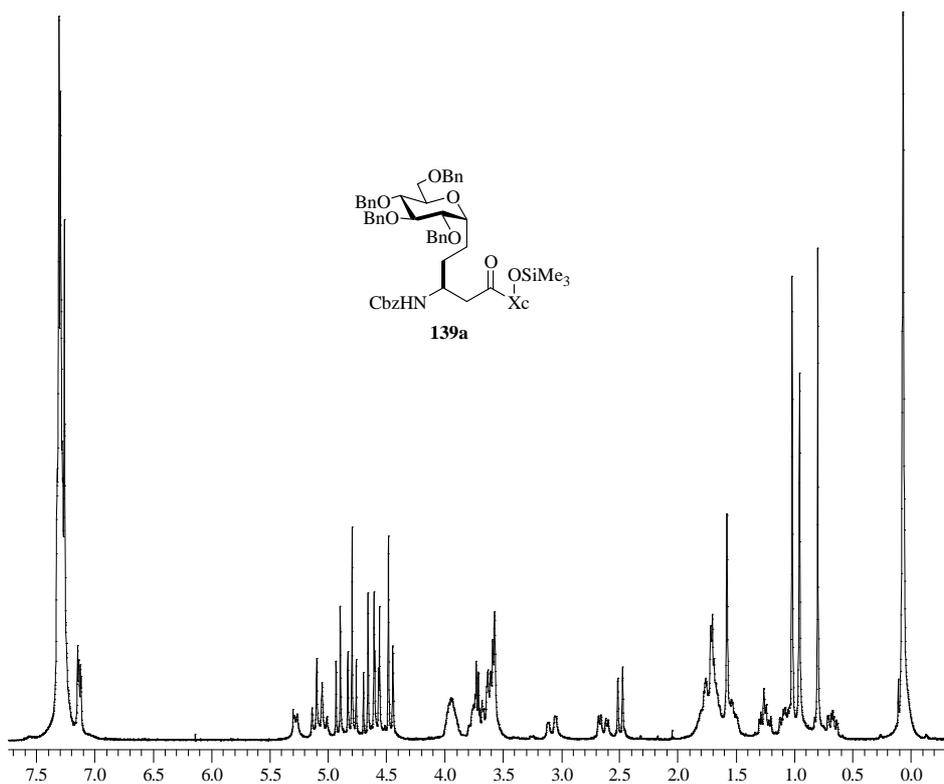


Figura 39: ^1H -RMN (500MHz) del compuesto **139a** después de purificación.

A continuación se muestran en las Figuras 40 y 41 los espectros de ^1H -RMN correspondientes al crudo de reacción y al producto tras purificación cromatográfica de **140a**. El espectro del crudo de reacción de **140a** indica la presencia de un único diastereómero, ya que ninguna señal aparece desdoblada.

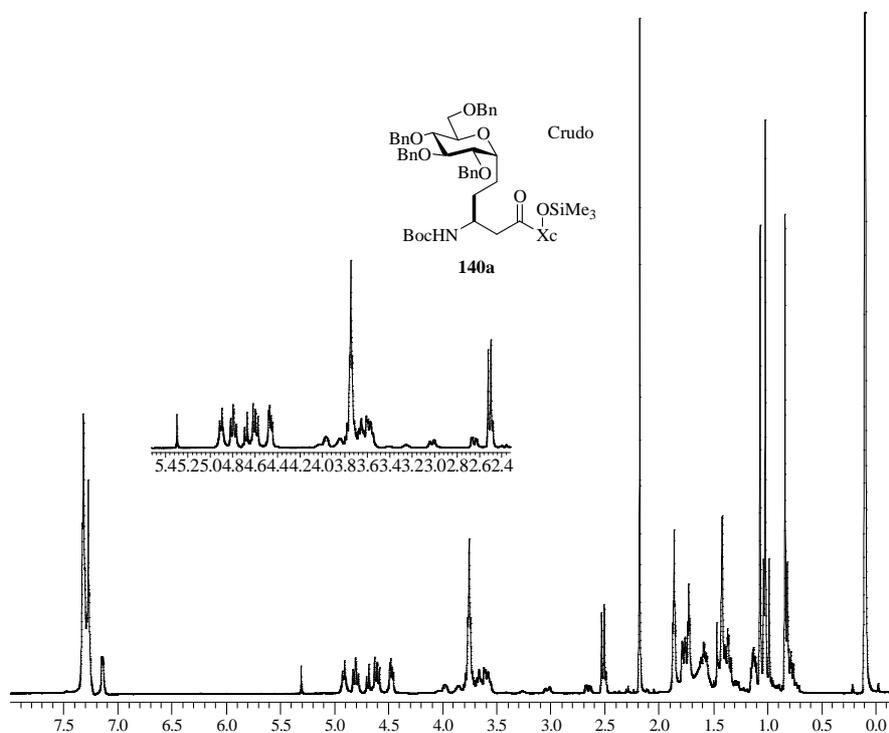


Figura 40: ^1H -RMN (500 MHz) del crudo de reacción de **140a** (Tabla 11, entrada 4).

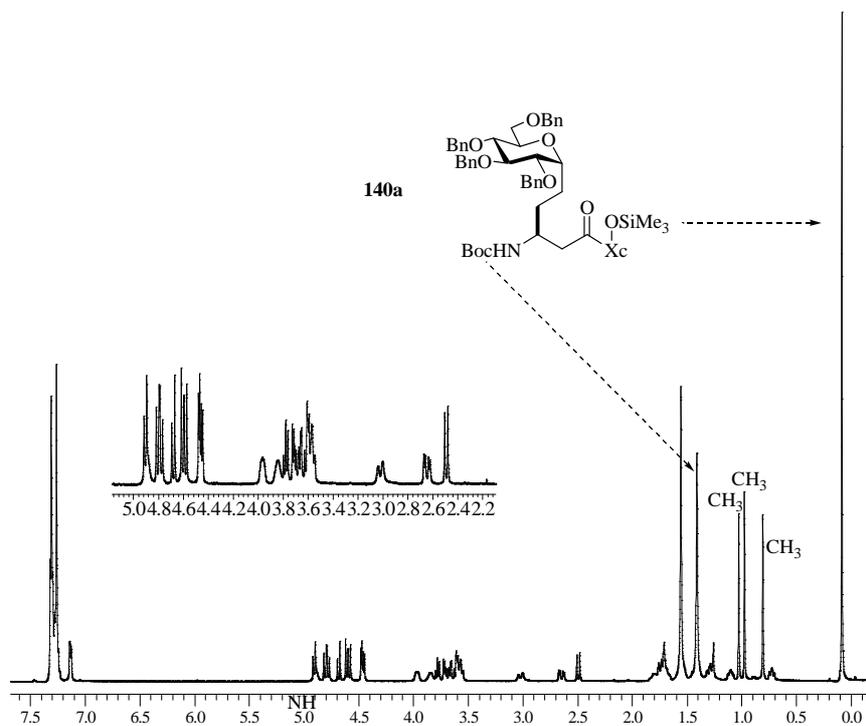
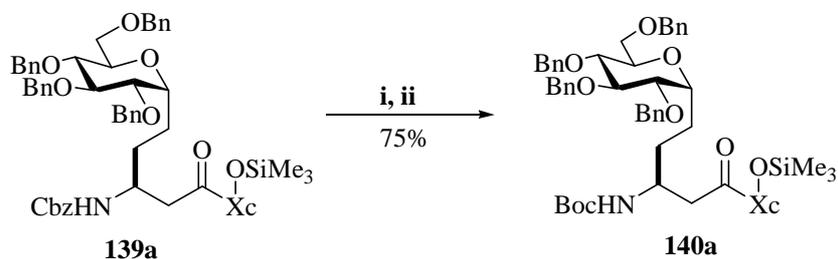


Figura 41: ^1H -RMN (500 MHz) del compuesto **140a** obtenido de la reacción entre el enolato lítico de **37** y la sulfona **137a**, después de cromatografía en columna (AcOEt/Hex. 1:10).

Con objeto de comprobar que la configuración de los dos productos **139a** y **140a** es idéntica, y que por lo tanto el grupo protector sobre el nitrógeno no afecta al transcurso estereoquímico de la reacción, realizamos una correlación química entre los aductos **139a** y **140a**, tal como se indica en el Esquema 86. Así, la hidrogenación selectiva de **139a**¹⁴³, en presencia de Pd/C (10% en peso) y NH₄OAc (0.5 equiv.), utilizando MeOH como disolvente durante 3 horas a temperatura ambiente escindió el grupo Cbz, y la posterior protección con (Boc)₂O del grupo amino liberado condujo a un compuesto de idénticas propiedades físicas y espectroscópicas que **140a**, lo que demuestra el comportamiento estereoquímico uniforme de la reacción de Mannich independientemente del grupo acilo protector del nitrógeno usado.



Reactivos y condiciones: **i**, Pd/C 10%, MeOH, NH₄OAc, H₂, t.amb., 3 h. **ii**, (Boc)₂O, CH₂Cl₂, t. amb., 16 h.

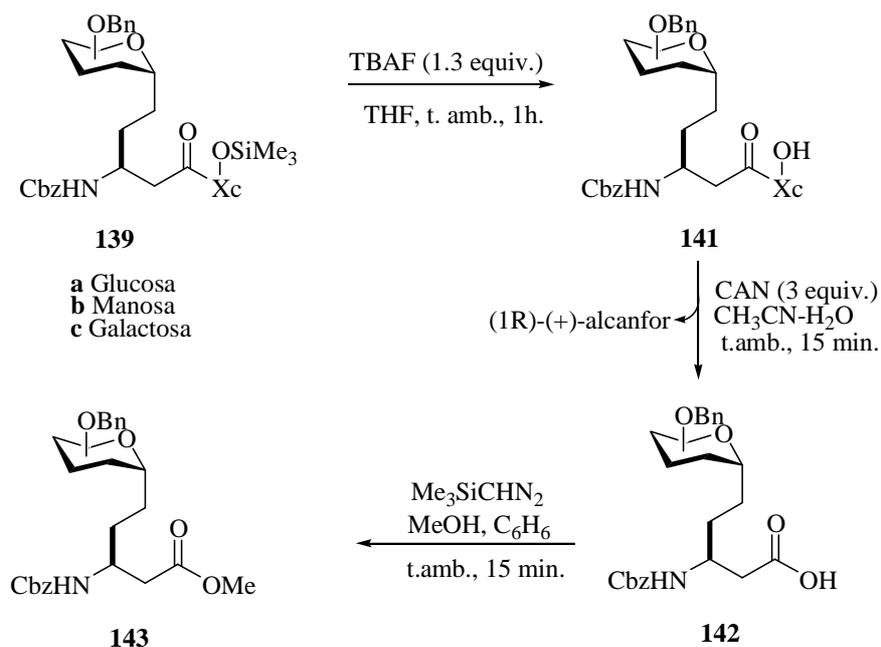
Esquema 86

2.2.2.5. Síntesis de C-glico β-aminoácidos.

Una vez que los aductos de Mannich glicólicos fueron obtenidos, era menester poder efectuar la eliminación del alcanfor y la liberación del β-aminoácido deseado para lo cual, el grupo α-hidroxicetilo había de ser escindido. De llevarse a cabo el proceso de forma satisfactoria, dispondríamos de unidades de β-aminoácido glicólicos listos para ser introducidos en una cadena peptídica. Con tal fin, se llevó a cabo la secuencia de reacciones expuesta en el Esquema 87. A partir del aducto de Mannich **139** se preparó el correspondiente β-aminoácido **142**, a través de una reacción de desililación seguida de escisión oxidativa con CAN tal como había sido descrito en aductos sencillos en nuestro laboratorio. La formación de los ésteres metílicos **143** se realizó por tratamiento de los ácidos **142** con trimetilsilildiazometano y metanol en benceno¹⁴⁴.

¹⁴³ Hironao S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3465.

¹⁴⁴ Aoyama, T.; Terasawa, S.; Shioiri, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, 32, 3759.



Esquema 87

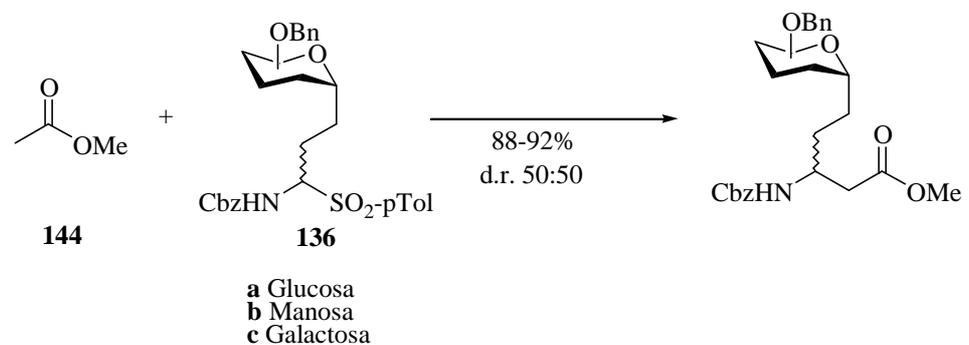
Los rendimientos obtenidos en cada etapa se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 12: Formación de los ésteres metílicos **143** a partir de los aductos **139**.

Aducto 139	141 (%) ^a	142 (%) ^b	143 (%) ^c
<p style="text-align: center;">139a</p>	92	88	89
<p style="text-align: center;">139b</p>	89	84	93
<p style="text-align: center;">139c</p>	95	92	92

a) Rendimiento después de filtración sobre gel de sílice. **b)** Rendimiento después de disgregar en hexano. **c)** Crudo de reacción.

La pureza estereoquímica de los productos **143a-c** así obtenidos fue determinada por análisis de HPLC. Se compararon los cromatogramas de **143a-c** con las correspondientes mezclas epiméricas en el carbono β , obtenidas estas últimas mediante la reacción de Mannich entre el anión lítico del acetato de metilo **144** y los sulfonatos de la glucosa, manosa, y galactosa (Esquema 88).



Reactivos y Condiciones: LDA (4.5 equiv.), $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{CH}_3$ (3 equiv.), 1 h., -78°C entonces **137** (1 equiv), 15 min. -78°C .

Esquema 88

Sirvan como ilustración los cromatogramas obtenidos para la mezcla de isómeros correspondientes (Figura 42) y para **143c** (Figura 43) que se ilustran abajo.

Los cromatogramas de HPLC de los crudos de reacción de **143a-c** y los de la mezclas epiméricas en el carbono β fueron comparados como en el ejemplo que se ilustra a continuación lo que permitió establecer la presencia de un único diastereómero en los tres casos tratados.

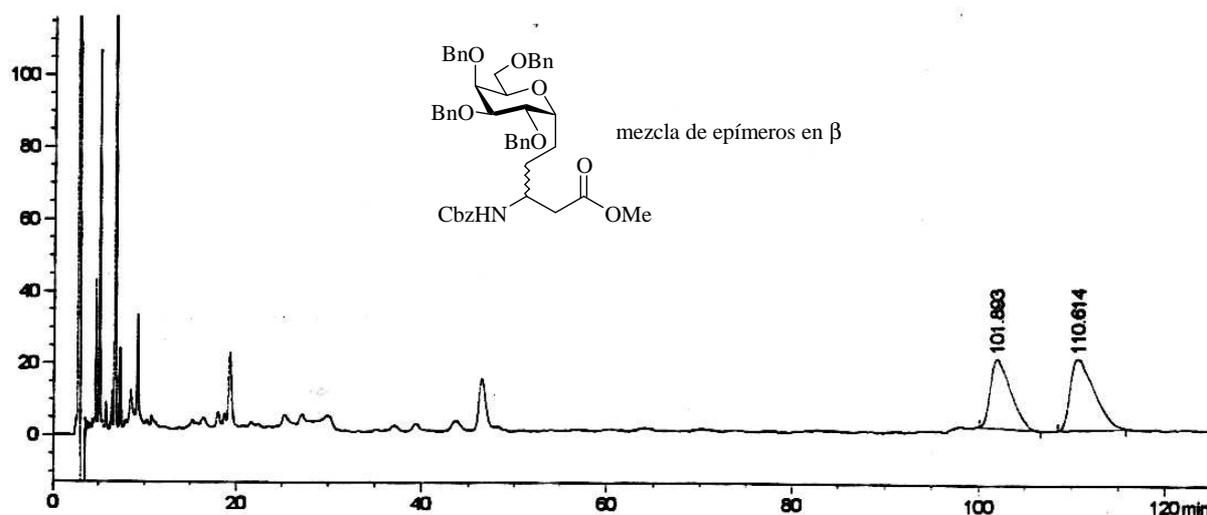


Figura 42: Cromatograma de HPLC correspondiente a la mezcla de epímeros. Columna Lichrosorb Si 60 (250 x 5 mm), eluyente AcOEt/Hex. 15:85, flujo 1 ml/min.

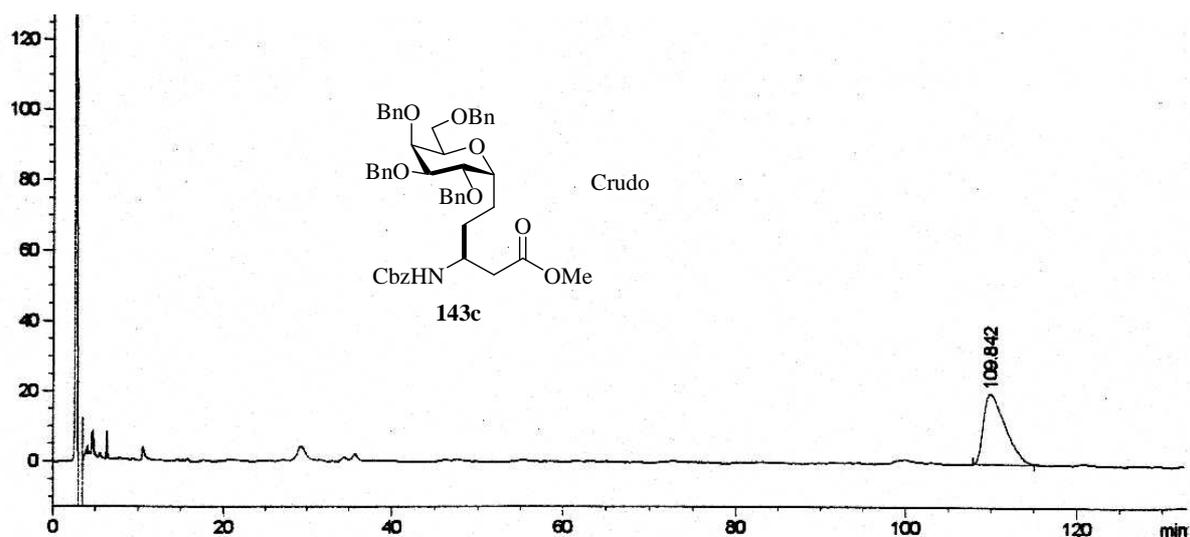
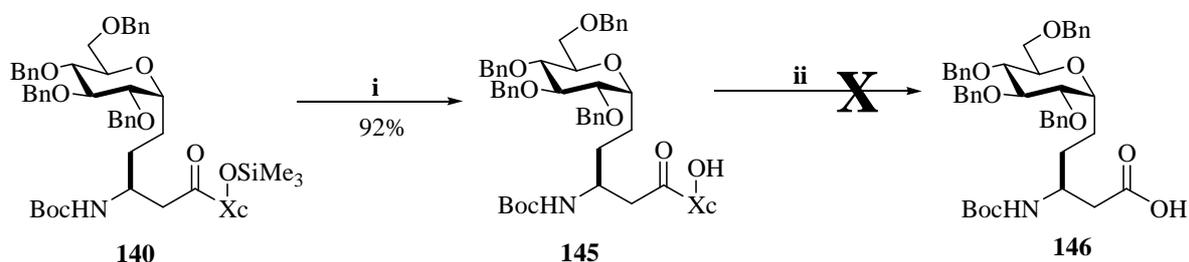


Figura 43: Cromatograma de HPLC analítico correspondiente al crudo de reacción de 143c. Columna Lichrosorb Si 60 (250 x 5 mm), eluyente AcOEt/Hex. 15:85, flujo 1 ml/min.

Finalmente es preciso indicar que el procedimiento oxidativo con CAN llevado a cabo sobre el aducto de Mannich **140** resultó infructuoso. Otros procedimientos utilizados para tal escisión, tales como sodio periodato, $\text{NaBrO}_3/\text{CAN}$ (Cat.)¹⁴⁵ y K_2CO_3 ¹⁴⁶ también condujeron a resultados insatisfactorios (Esquema 89).



Reactivos y condiciones: i, TBAF (1.3 equiv.), THF, t. amb., 1h. ii, CAN (3equiv.), CH_3CN , H_2O , 0°C, 15 min. ó NaIO_4 , CH_3OH , H_2O , reflujo, 16h. ó CAN (0.03 equiv.), NaBrO_3 (1.5 equiv.), CH_3CN , H_2O , 60°C, 16h. ó CAN (2.5 equiv.), K_2CO_3 (5 equiv.), CH_3CN , H_2O , 70°C, 16h.

Esquema 89

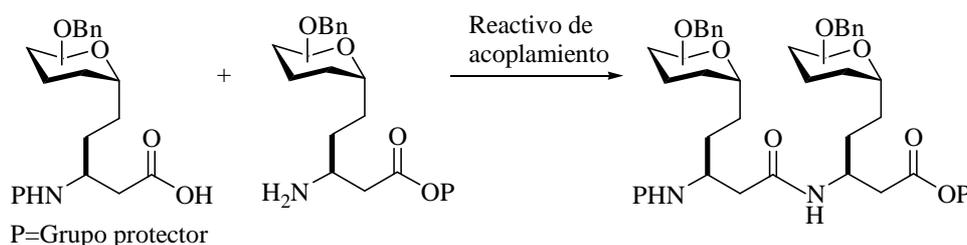
¹⁴⁵ Marko, I. E.; Ates, A.; Gautier, A.; Leroy, B.; Plancher, J. M.; Quesnal, Y.; Vanherck, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3207.

¹⁴⁶ Ates, A.; Gautier, A.; Leroy, B.; Plancher, J. M.; Quesnal, Y.; Marko, I. E. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1799.

2.2.2.6. Formación de α,β y β,β -dipéptidos a partir de los aductos de Mannich.

Como ya se ha mencionado, los β -péptidos han emergido en fechas recientes como unidades de gran valor. A ello ha contribuido principalmente el hecho de que estructuras oligoméricas de β -aminoácidos, pueden exhibir características estructurales análogas a los α -péptidos ordinarios¹⁴⁷. Una ventaja que además presentan los β -péptidos sobre los α -péptidos es su mayor resistencia a la hidrólisis enzimática. Por estas dos razones, los β -péptidos se han revelado como agentes peptidomiméticos eficaces y su desarrollo como compuestos terapéuticos innovadores está siendo investigado con intensidad¹⁴⁸.

Cuando ya dispusimos de un método eficaz de acceso a los β -aminoácidos glicólicos enantioméricamente puros, la última etapa a estudiar fue la formación de péptidos derivados. Para tal fin, uno de los β -aminoácidos debe tener el grupo amino libre, y el grupo carboxilo protegido, y el otro, debe tener el grupo carboxilo libre y el grupo amino protegido (Esquema 90).



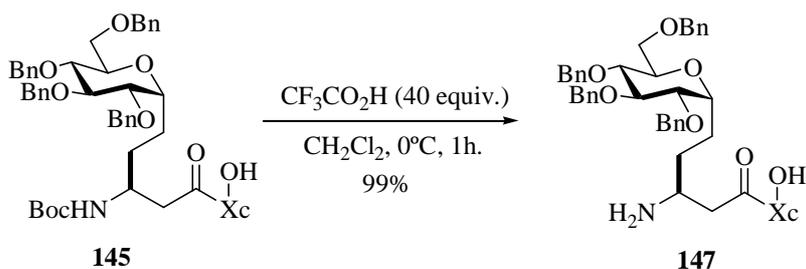
Esquema 90

Sería una ventaja sintética importante, si el acoplamiento peptídico pudiera llevarse a cabo directamente sobre los aductos de Mannich, obtenidos previamente, haciendo de esta forma que el auxiliar quiral actuara también como protector del grupo carboxilo.

Para validar la hipótesis anterior, en primer lugar procedimos a llevar a cabo la preparación de un α,β -dipéptido por acoplamiento entre una unidad de C-glico β -aminoácido y otra de α -aminoácido. Con tal objeto, en primer lugar efectuamos la desprotección del grupo amino del compuesto **145**, por tratamiento con ácido trifluoroacético en diclorometano como disolvente, obteniéndose el compuesto **147** con un rendimiento cuantitativo.

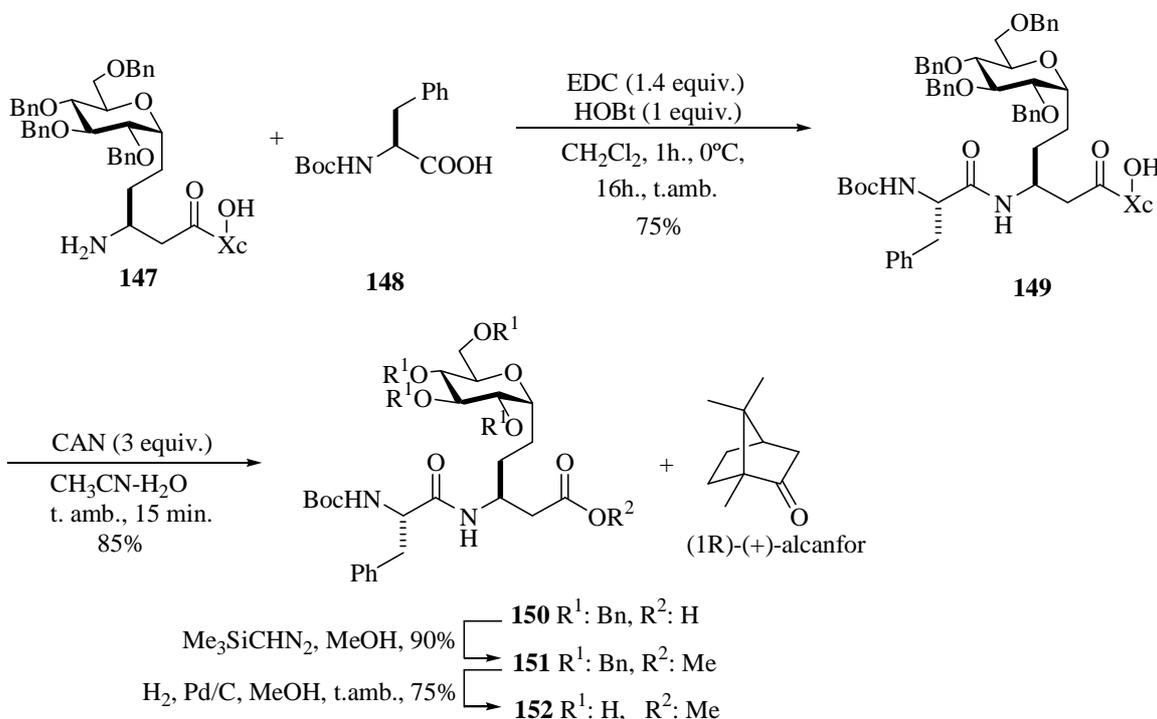
¹⁴⁷ (a) Seebach, D.; Matthews, J. L. *Chem. Commun.* **1997**, 2015. (b) Koert, U. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 11836. (c) Gellman, S. H. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 173.

¹⁴⁸ (a) Fisher, J. F.; Harrison, W.; Bundy, G. L.; Wilkinson, K. F.; Rush, B. D.; Ruwart, M. J. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 3140. (b) Sparks, M. A.; Williams, K. W.; Whitesides, G. M. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 778.



Esquema 91

El acoplamiento peptídico de la Boc-L-fenilalanina **148** y el aducto **147**, utilizando el sistema de acoplamiento peptídico EDC/HOBt¹⁴⁹ (Esquema 92), condujo al aducto **149**, con un 75% de rendimiento. A continuación, el tratamiento de **149** con CAN condujo al ácido **150** con un rendimiento del 85% junto con la liberación del (1R)-(+)-alcanfor. El lavado del crudo de reacción con sucesivas fracciones de hexano dejó el compuesto **150** prácticamente puro, en forma de sólido no cristalino, recuperándose de las fases acuosas por evaporación el (1R)-(+)-alcanfor para su reutilización. Las posterior reacción de esterificación del compuesto **150** y la subsiguiente hidrogenación, condujo al α,β -dipéptido **152** con un rendimiento global del 68% para las dos últimas etapas.



Esquema 92

¹⁴⁹ Koning, W.; Geiger, R. *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 788.

En la Figura 44 se muestra el espectro de ^1H -RMN del dipéptido **151** después de purificación por cromatografía en columna de gel de sílice. Entre las características del espectro se hallan los dos dobletes que aparecen a $\delta=6.50$ ppm y a $\delta=5.04$ ppm correspondientes los protones amídicos H_a y H_b , el grupo metoxilo del éster metílico a $\delta=3.59$ ppm y el singlete correspondiente al grupo *tert*-butoxi carbonilo centrado a $\delta=1.39$ ppm.

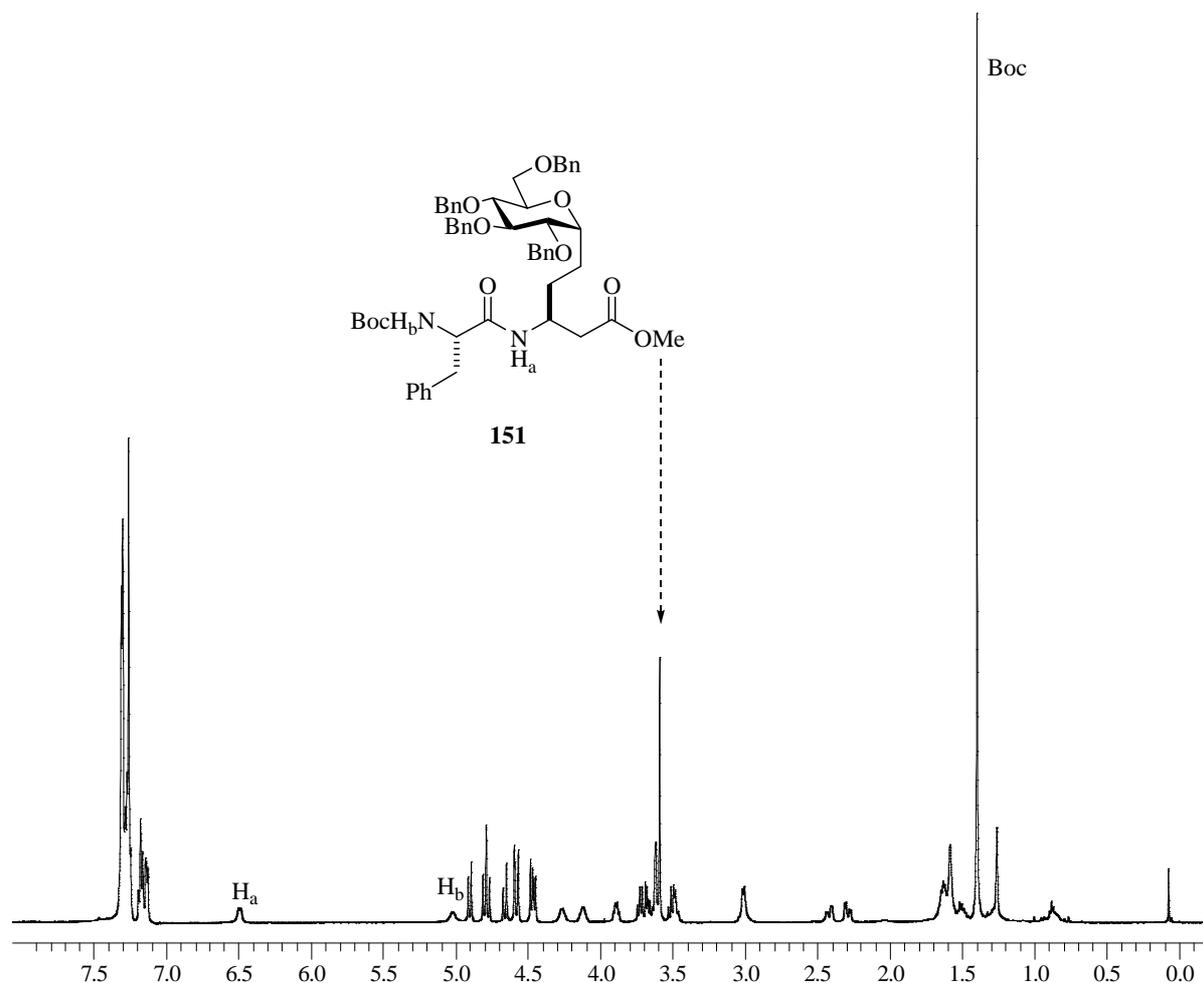
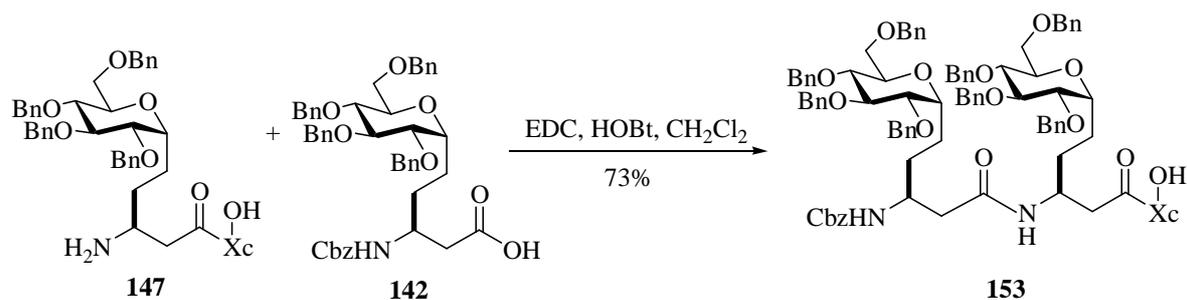


Figura 44: Espectro de ^1H -RMN (500MHz) correspondiente al compuesto **151** purificado.

Comprobada la viabilidad de la estrategia que hace uso del esqueleto de alcanfor no sólo como el controlador de la estereoquímica del proceso, sino también como protector del grupo carboxílico en una eventual síntesis peptídica, se procedió a la implementación del método a la síntesis de β,β dipéptidos (Esquema 93). Así con el ácido **142** y la amina **147** disponibles, se llevó a cabo el acoplamiento peptídico entre ambas unidades utilizando condiciones estándar, 1-hidroxibenzotriazol (HOBt)/1-[3-(dimetilaminopropil]-3-etilcarbodiimida (EDC), lo que permitió aislar el aducto **153** con un rendimiento del 73%.



A continuación se muestra el espectro de ^1H -RMN del aducto **153** después de purificación por cromatografía en columna de gel de sílice. Pueden distinguirse entre otras señales los dos dobletes que aparecen a $\delta=6.15$ ppm y a $\delta=5.72$ ppm correspondientes los protones amídicos H_a y H_b , y por los tres singletes correspondientes a los tres grupos metilo del inductor quiral, aún presente.

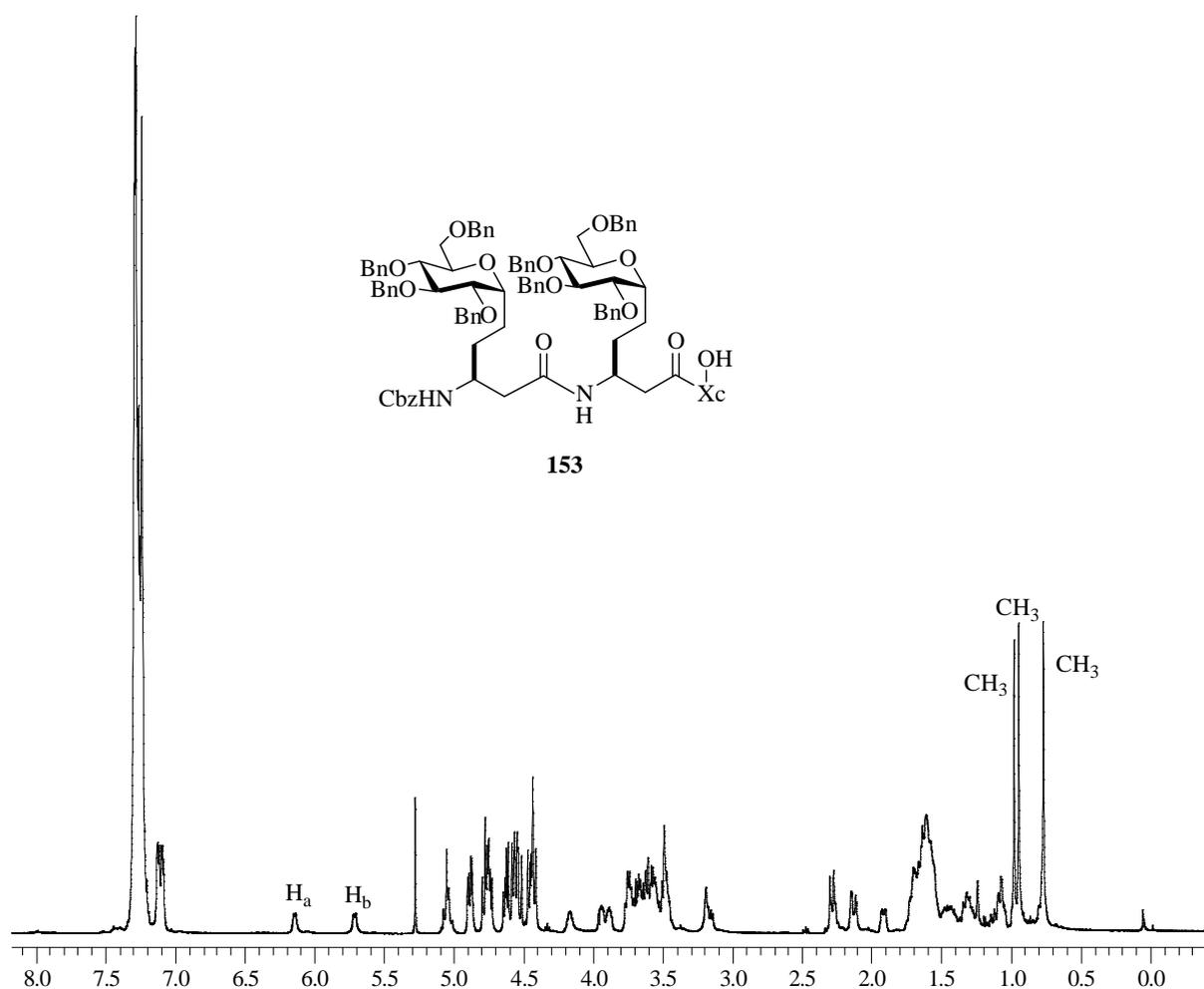
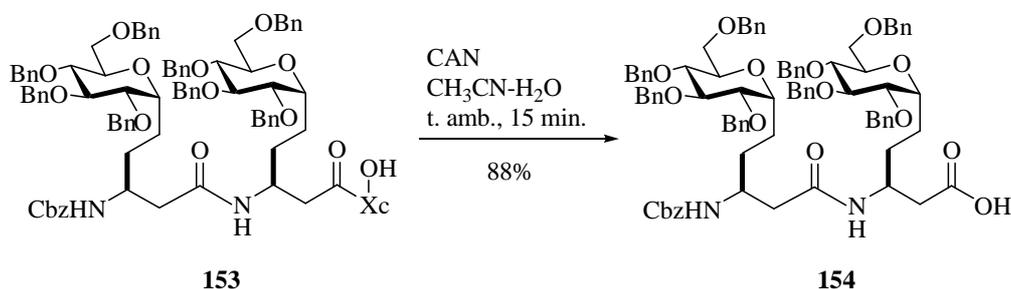


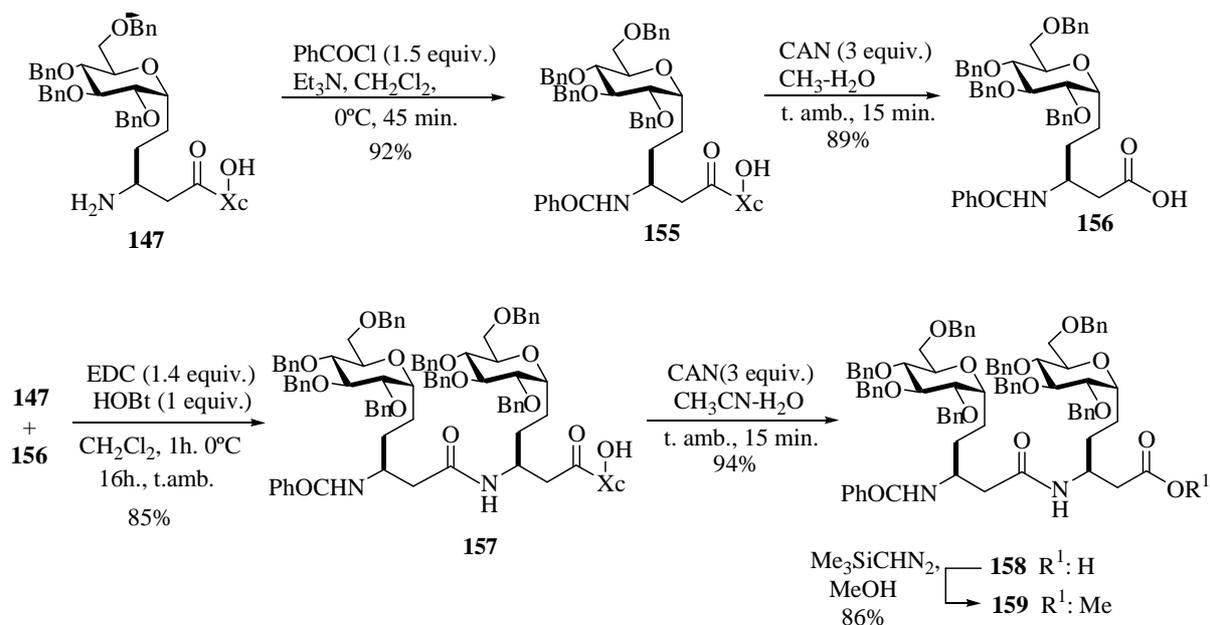
Figura 45: Espectro de ^1H -RMN del compuesto **153** después de purificación mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente AcOEt/Hex 1:1).

Al igual que en el caso anterior el tratamiento de **153** con CAN condujo con excelente rendimiento al β,β -dipéptido **154**, en forma de sólido no cristalino.



Esquema 94

Con la intención de poder llegar a un producto cristalino que permitiera realizar un análisis por difracción de Rayos X, y así confirmar la configuración de los aductos, y además tener información sobre la conformación que adoptan las estructuras obtenidas en estado sólido, se procedió a la síntesis del β,β -glicodipéptido **158** según se muestra en el Esquema 95. El compuesto **156** se preparó a partir de **147** por benzoilación del grupo amino y subsiguiente escisión con un rendimiento para las dos etapas del 92% y 89%, respectivamente. La posterior reacción de acoplamiento entre **147** y **156**, así como la escisión oxidativa de **157** con CAN, transcurrieron satisfactoriamente. La última etapa consistió en la metilación de **158** para dar **159**.



Esquema 95

A modo de ejemplo, en la Figura 46 se muestra el espectro de ^1H -RMN correspondiente al ácido **158**. En él se aprecian dos dobletes correspondientes a los protones amídicos H_a y H_b centrados respectivamente a $\delta = 5.88$ ppm y a $\delta = 8.16$ ppm.

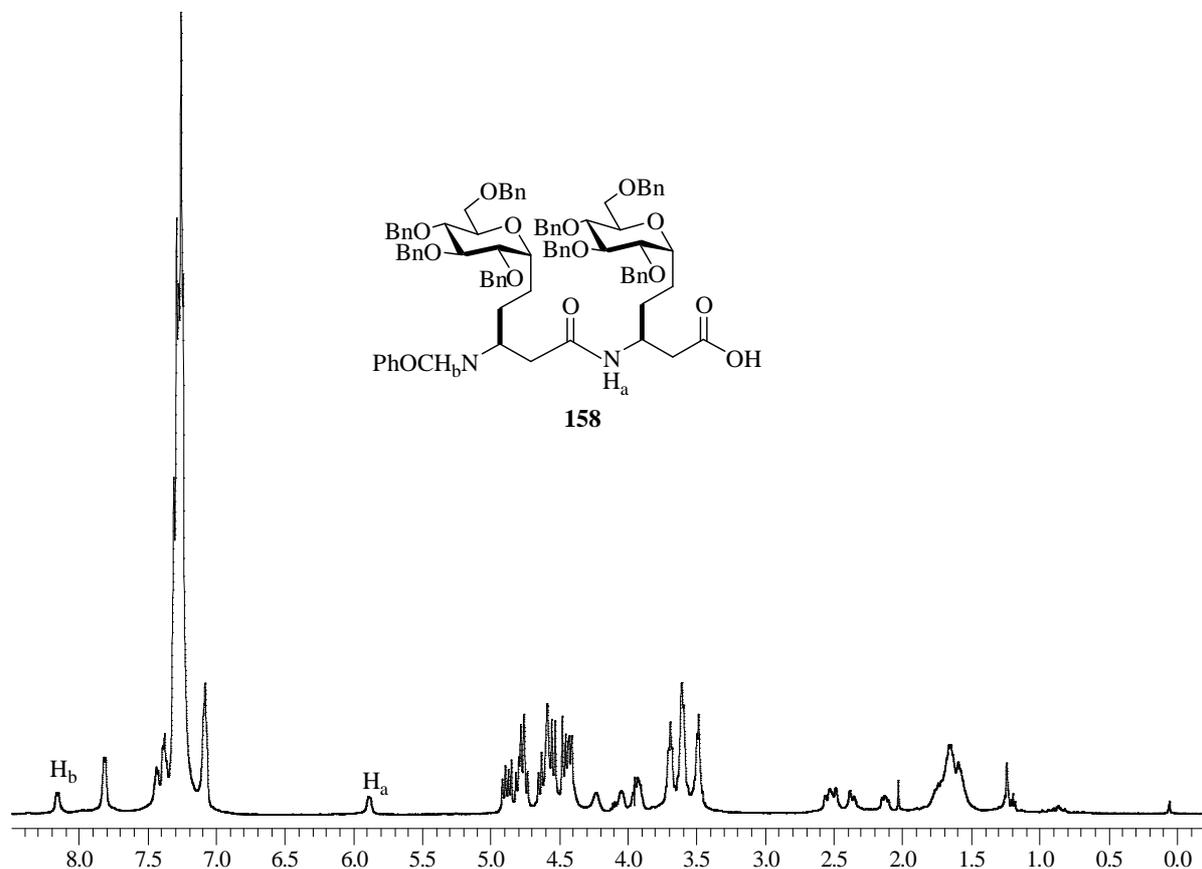
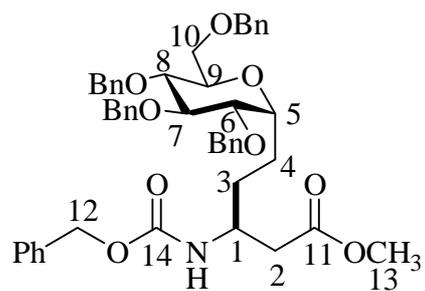


Figura 46: Espectro de ^1H -RMN del compuesto **158** después de disgregar en hexano.

Seguidamente en las figuras 46, 47 y 48 se muestran respectivamente los espectros de ^{13}C , correlación heteronuclear ^1H - ^{13}C y COSSY correspondientes al éster metílico **143a**. La numeración mostrada es arbitraria.



143a

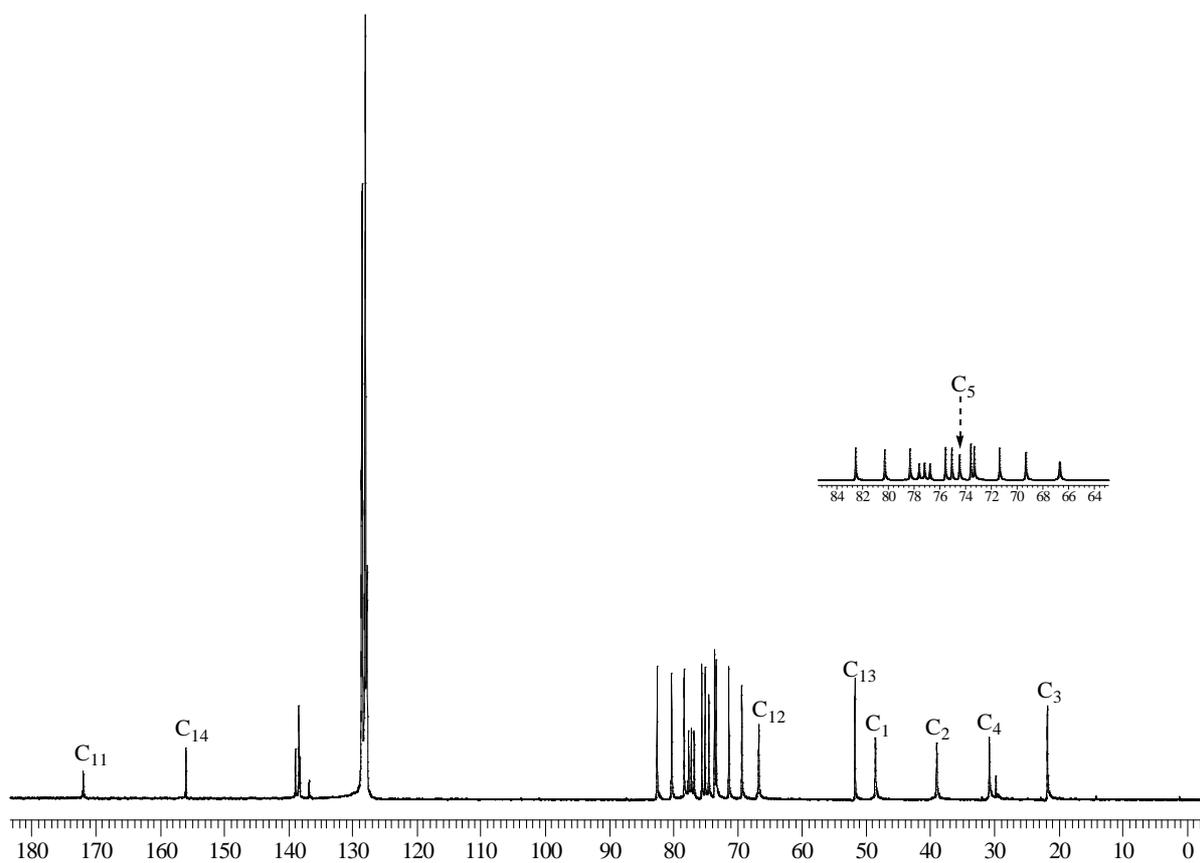


Figura 47: Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto **143a**.

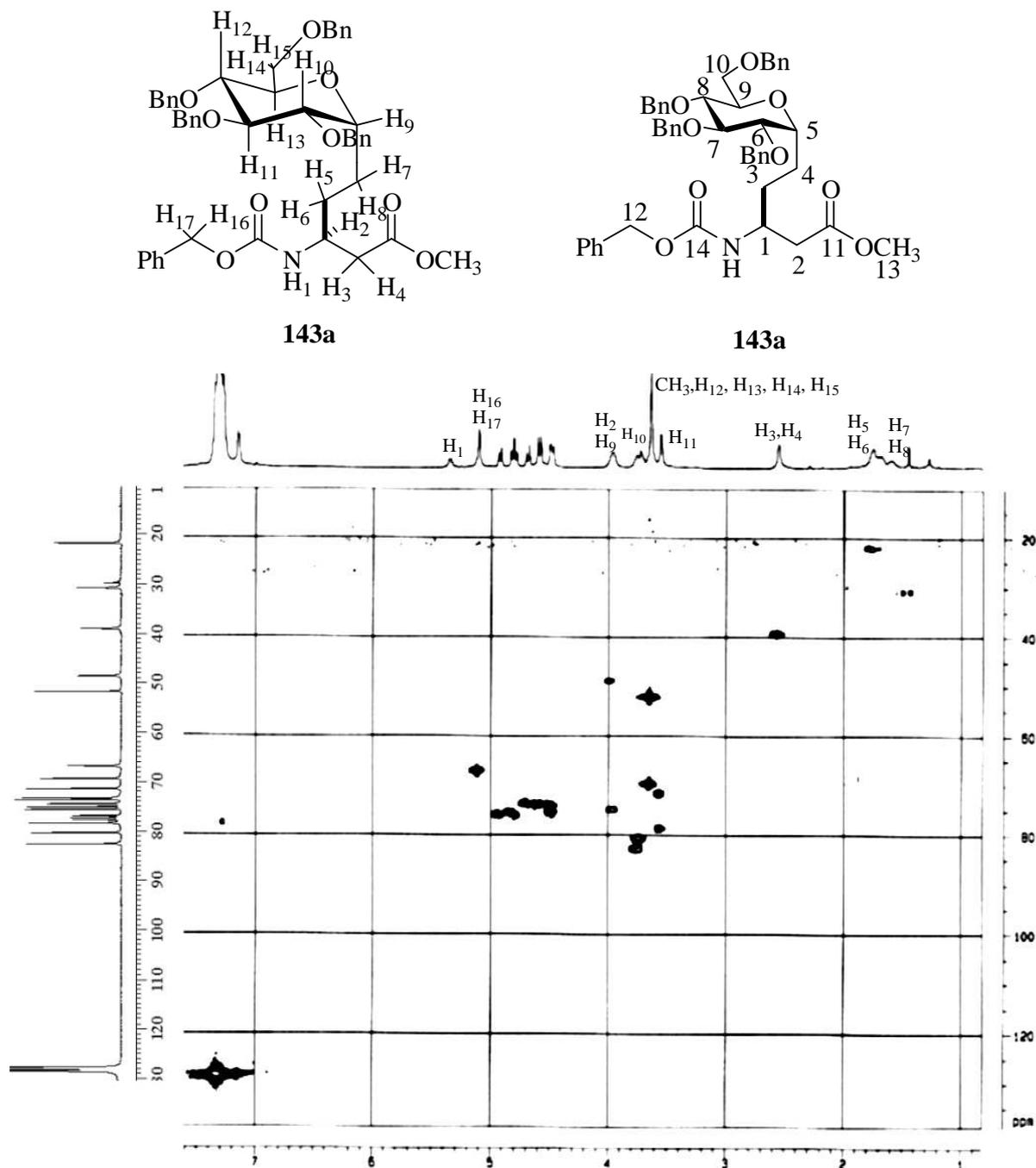
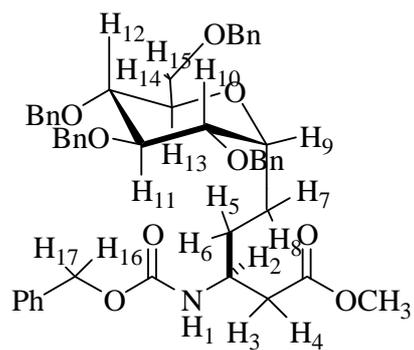


Figura 48: Espectro de correlación heteronuclear ^1H - ^{13}C correspondiente al compuesto **143a**.



143a

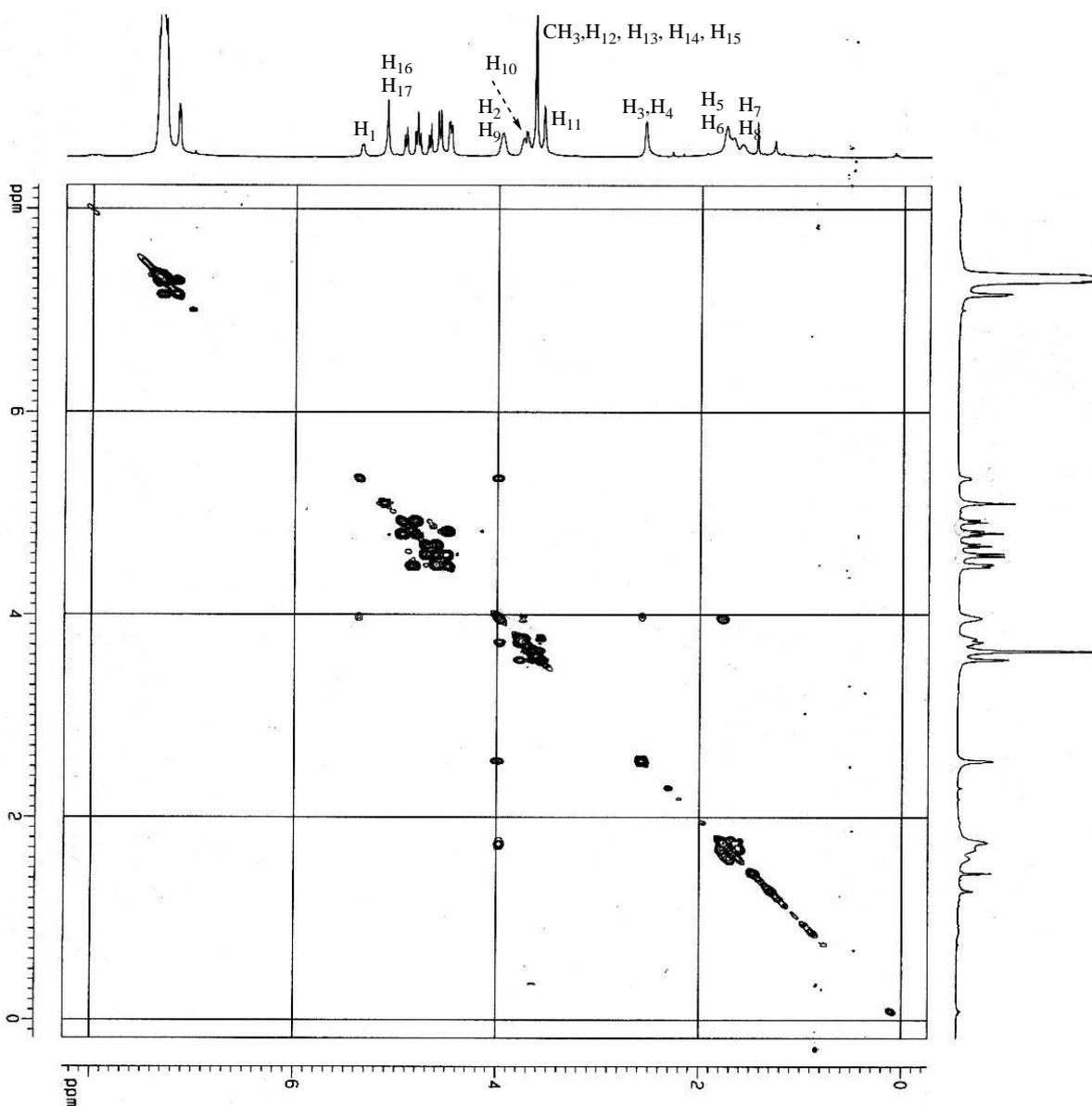


Figura 49: Espectro COSY correspondiente al compuesto 143a.

Parte experimental

Técnicas analíticas

Disolventes

Los disolventes utilizados como eluyentes en cromatografía fueron purificados por destilación. El tetrahidrofurano y el éter dietílico se anhidizaron mediante calefacción a reflujo sobre sodio y benzofenona instantes antes de su utilización. El diclorometano se anhidrizó mediante destilación sobre pentóxido de fósforo y se almacenó sobre tamiz molecular de 4Å. El acetonitrilo fue purificado mediante destilación sobre hidruro cálcico instantes antes de su utilización. El tolueno, benceno y hexano se secaron mediante destilación sobre sodio y se almacenaron sobre sodio hilado. El metanol y el etanol se secaron mediante destilación sobre magnesio y yodo y se almacenaron sobre tamiz molecular de 3Å. La diisopropilamina (DIPA) se secó mediante destilación a vacío sobre hidróxido sódico y se almacenó sobre tamiz molecular de 3Å.

IR

Los espectros de IR se realizaron en un espectrofotómetro Shimadzu IR-435 al que se adosó un cartucho de programas CIR-1, empleando pastillas de bromuro potásico (para los sólidos) o ventanas de cloruro sódico (para los líquidos). Las absorciones están expresadas en unidades $\nu \text{ cm}^{-1}$.

RMN

Los espectros de ^1H -RMN con observación de protones a 200 y 300 MHz fueron registrados en espectrómetros Varian Gemini 200, Varian VXR 300 y Bruker 300, y los de ^{13}C -RMN en los mismos espectrómetros a 50 y 75 MHz respectivamente. Los espectros de ^1H -RMN con observación de protones a 500 MHz fueron registrados en un espectrómetro Bruker Ultrashield™ 500. El disolvente empleado fue cloroformo deuterado (CDCl_3) cuando no se especifique lo contrario; los valores de los desplazamientos químicos se expresan en unidades δ (ppm) respecto a una referencia interna de tetrametilsilano; los de ^{13}C -RMN respecto al CDCl_3 ($\delta=77.2$ ppm).

EM

Los análisis de espectrometría de masas se registraron en sendos espectrómetros Finnigan MAT GCQ™ y Shimadzu GCMS QP2000 operando a 70 eV. Los fragmentos detectados están expresados en m/e (intensidad relativa).

Cromatografía

La cromatografía en capa fina se realizó sobre placas de gel de sílice (Merck, Kieselgel 60 F-254). La cromatografía de columna se realizó bajo presión empleando gel de sílice Merck 230-400 mesh (0.040-0.063 mm) como fase estacionaria, y mezclas de disolventes en proporciones adecuadas (acetato de etilo, hexano, etc.) como eluyentes. El cromatotrón se realizó bajo corriente de nitrógeno empleando gel de sílice Merck 60F PF₂₅₄ (Ref. 1.07749.1000) como fase estacionaria, y mezclas de disolventes en proporciones adecuadas como eluyentes. La cromatografía líquida preparativa de alta resolución (HPLC) se realizó en un cromatógrafo Shimadzu LC-8A con autoinyector, detector de ultravioleta con lámpara de deuterio ($\lambda=254\text{nm}$) modelo SPD-6AV, y una columna Merck Hibar® LiChrosorb® Si 60 (7 μm) de 25 cm x 2.5 cm (Supelco). La cromatografía líquida analítica de alta resolución (HPLC) se realizó en un cromatógrafo Hewlett Packard 1050, con un detector de matriz de diodos (DAD). Las columnas empleadas fueron: a) Merck Hibar® LiChrosorb® Si 60 (5 μm) de 250 mm x 4 mm (Supelco), b) Daicel Chiralpak AS 0.46 cm x 25 cm y c) Daicel Chiralcel OD 0.46 cm x 25 cm. La cromatografía gaseosa se realizó en un cromatógrafo de gases-espectrómetro de masas Finnigan MAT GCQ™, utilizando una columna Tracer TRB-5 de 15 m de longitud y 0.25 mm de diámetro interno.

Polarimetría

Las rotaciones ópticas fueron medidas en un polarímetro Perkin-Elmer 243B con un baño termostático Frigiterm 6000382.

Varios

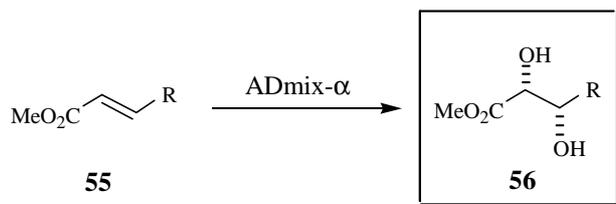
Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Büchi SMP-20. Las microdestilaciones se llevaron a cabo en un destilador de bolas Kügelrohr Büchi GKR-50. Las destilaciones de los disolventes a presión reducida se efectuaron en rotavapores Büchi R110. Las reacciones con organometálicos se llevaron a cabo en atmósfera inerte de nitrógeno, usando técnicas convencionales de transferencia con jeringa. Los productos de partida comerciales (Aldrich, Acros, Merck, Sigma, Fluka, etc.) empleados se utilizaron sin purificación a no ser que se especifique lo contrario.

3.1. Parte experimental Capítulo I.

3.1.1. Dihidroxilación asimétrica de ésteres α,β -insaturados.....	120
3.1.2. Protección de los (2R,3S)-2,3-dihidroxi-3-alkilpropanoatos de metilo 56 en forma de acetónido.....	126
3.1.3. Preparación de los aldehídos (2R,3S)-2,3-dihidroxi-2,3-di-O-isopropiliden-3-alkilpropiónicos.....	132
3.1.4. Protección de los (2R,3S)-2,3-dihidroxi-3-(alkil)propanoatos de metilo 56 en forma de éter de TBS.....	134
3.1.5. Reducción de los ésteres metílicos 69 con DIBAL.....	134
3.1.6. Preparación de los aldehídos 71	135
3.1.7. Síntesis de β -lactamas por ciclación [2+2] de cetenas e iminas.....	143
3.1.8. Preparación de la 3-benciloxiazetidín-2-ona 62c a partir de enolatos de titanio.....	143
3.1.9. Síntesis del fragmento sudoeste de la echinocandina B.....	158
3.1.9.1. Preparación de la 3-hidroxi- β -lactama 75 a partir de la 3-benciloxiazetidín-2-ona 62c o de la 3-acetoxiazetidín-2-ona 63c	158
3.1.9.2. Elaboración de α -aminoácidos.....	159
3.1.9.2.1. Sililación de la L-treonina.....	159
3.1.9.2.2. Protección de los grupos NH ₂ y COOH.....	159
3.1.9.2.3. Hidrogenación del grupo NHCbz.....	160
3.1.9.2.4. Sililación de la <i>trans</i> -4-hidroxi-N-Cbz-L-prolina.....	160
3.1.9.3. Preparación del NCA 76	161
3.1.9.4. Síntesis peptídica.....	161
3.1.9.4.1. Reacción de acoplamiento del NCA 76 con el α -aminoácido 80	161
3.1.9.4.2. Hidrogenólisis del grupo N-Cbz del dipéptido 83	162
3.1.9.4.3. Hidrogenólisis del dipéptido 83 y protección simultánea con el grupo <i>tert</i> -butoxicarbonilo.....	162
3.1.9.4.4. Síntesis del fragmento sudoeste de la echinocandina B.....	163
3.1.10. Síntesis de 4-vinil β -lactamas.....	174
3.1.10.1. Síntesis de 4-(2-arylvinil) β -lactamas.....	174
3.1.10.1.1. Preparación de la (3R,4S) 1-bencil-3-benciloxi-4-formilazetidín-2-ona 67 ...	174
3.1.10.1.2. Síntesis de óxidos de bencilfosfina 96	175
3.1.10.1.3. Síntesis de las (E)-4-(2-arylvinil) β -lactamas 90	176
3.1.10.2. Síntesis de 4-vinil- β -lactamas 66	176
3.1.10.2.1. Desililación de las β -lactamas 73	176

3.1.10.2.2. Formación de los tiocarbonatos 99	177
3.1.10.2.3. Pirólisis de tiocarbonatos 99 a alquenos 90	177
3.1.11. Síntesis de 4-(1,2-dihidroxiálquil)- β -lactamas vía dihidroxilación asimétrica de 4-vinil- β -lactamas.....	178

3.1.1. Dihidroxilación asimétrica de ésteres α,β -insaturados.

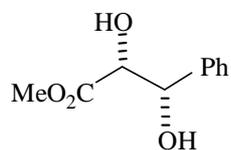


Procedimiento general¹⁵⁰:

Sobre una mezcla de H₂O/t-BuOH 1:1 se añadió sucesivamente [K₂OsO₂(OH)₄] (1 mg, 0.01 mmol), (DHQ)₂-PHAL (7.8 mg, 0.01 mmol), K₃Fe(CN)₆ (1 g, 3 mmol), K₂CO₃ (0.42 g, 3 mmol) y por último CH₃SO₂NH₂ (0.095 g, 1 mmol). La suspensión resultante se enfrió a 0°C y a continuación se añadió el correspondiente éster metílico α,β -insaturado **55a-e** (1 mmol). La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente, con agitación vigorosa, durante 18 horas. Transcurrido ese tiempo se enfrió a 0°C, se añadió Na₂SO₃ (1.5 g) y se agitó la mezcla de reacción a la misma temperatura durante 1 hora. A continuación se añadió diclorometano (100 ml), se separó la fase orgánica y se lavó con agua (3 x 50 ml), se decantó y se secó sobre MgSO₄. La evaporación del disolvente a presión reducida condujo al correspondiente diol que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente AcOEt/Hex 1:1) y posterior recristalización en EtOH.

¹⁵⁰ Sharpless, K. B.; Amberg W.; Bennani, Y. L.; Gerard, A.; Crispino, G. A.; Hartung, J.; Jeong, K. S.; Kwong, H. L.; Morikawa, K.; Wang, Z. M.; Xu, D.; Zhang, X. L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768.

(2R,3S)-2,3-dihidroxi-3-fenilpropanoato de metilo

N° Referencia **56a**P.M.(Dalton)
196.20Rdto (%)
87P.Fus.(°C)
79-81[α]_D²⁵=+14.5
(C=1,CH₂Cl₂)

Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₁₀ H ₁₂ O ₄	C: 61.22	H: 6.16	N:	C: 61.30	H: 6.17

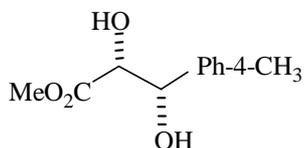
IR (cm ⁻¹)	1717.4 (CO)
------------------------	-------------

MS m/z (rel.int)	
------------------	--

¹ H-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	¹³ C-RMN (δ,ppm) CDCl ₃
7.37-7.24 (m, 5H, arom)	173.8
4.98 (d, 1H, J=2.80 Hz)	140.5
4.33 (d, 1H, J=2.87 Hz)	129.1
3.76 (s, 3H, O-CH ₃)	128.7
	126.8
	75.4
	75.1
	53.5

Comentario: Se siguió el procedimiento general partiendo del cinamato de metilo **55a**. Sólido blanco recristalizado en EtOH.

(2R,3S)-2,3-dihidroxi-3-(4-metilfenil)propanoato de metilo

N° Referencia **56b**P.M.(Dalton)
210.23Rdto (%)
89P.Fus.(°C)
76-78[α]_D²⁵=+11.3
(C = 1, CH₂Cl₂)

Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₁₁ H ₁₄ O ₄	C: 62.84	H: 6.71	N:	C: 62.80	H: 6.73

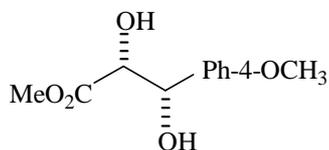
IR (cm ⁻¹)	1718.29(CO)
------------------------	-------------

MS m/z (rel.int)	
------------------	--

¹ H-RMN (δ ,ppm) CDCl ₃	¹³ C-RMN (δ ,ppm) CDCl ₃
7.27 (d, 2H, J=8.03 Hz, arom)	173.8
7.16 (d, 2H, J=7.98 Hz, arom)	138.2
4.97 (d, 1H, J=2.98 Hz)	137.5
4.33 (d, 1H, J=3.02 Hz)	129.6
3.78 (s, 3H, O-CH ₃)	127.7
2.34 (s, 3H, Ph-CH ₃)	75.6
	74.9
	53.2
	21.7

Comentario: Se siguió el procedimiento general partiendo del 4-metilcinamato de metilo **55b**. Sólido blanco recristalizado en EtOH.

(2R,3S)-2,3-dihidroxi-3-(4-metoxifenil)propanoato de metilo

N° Referencia **56c**P.M.(Dalton)
226.22Rdto (%)
85P.Fus.(°C)
106-108[α]_D²⁵=+22.2
(C =1,CH₂Cl₂)

Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₁₁ H ₁₄ O ₅	C: 58.40	H: 6.23	N:	C: 58.32	H: 6.31

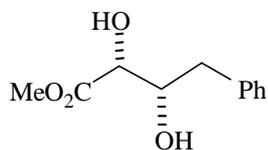
IR (cm ⁻¹)	3481.5(OH), 3367.0(OH), 1709.8(CO)
------------------------	------------------------------------

MS m/z (rel.int)	149,137(PB), 109, 94, 77, 49
------------------	------------------------------

¹ H-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	¹³ C-RMN (δ,ppm) CDCl ₃
7.32(d, 2H, J=8.46 Hz, arom.)	173.9
6.90(d, 2H, J=8.56 Hz, arom.)	159.9
4.96(d, 1H, J=2.97 Hz)	132.6
4.32(d, 1H, J=2.93 Hz)	128.1
3.80(s, 3H)	114.4
3.79(s, 3H)	75.6
	74.8
	55.9
	53.3

Comentario: Se siguió el procedimiento general partiendo del 4-metoxicinamato de metilo **55c**. Sólido blanco recristalizado en EtOH.

(2R,3S)-2,3-dihidroxi-4-fenilbutanoato de metilo

N° Referencia **56d**P.M.(Dalton)
210.23Rdto (%)
92P.Fus.(°C)
55-57[α]_D²⁵ = -99.6
(C = 1, CH₂Cl₂)

Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₁₁ H ₁₄ O ₄	C: 62.84	H: 6.71	N:	C: 62.80	H: 6.73

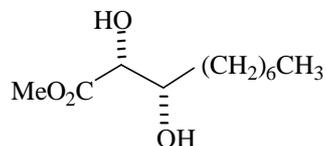
IR (cm ⁻¹)	1734.5(CO)
------------------------	------------

MS m/z (rel.int)	
------------------	--

¹ H-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	¹³ C-RMN (δ,ppm) CDCl ₃
7.38-7.21 (m, 5H, arom.)	174.7
4.17 (m, 1H)	138.2
4.07 (d, 1H, J=1.65 Hz)	130.0
3.78 (s, 3H, CO ₂ CH ₃)	128.9
2.96 (d, 2H, J=7.33 Hz)	127.2
	74.2
	72.6
	53.3
	40.5

Comentario: Se siguió el procedimiento general partiendo del 4-fenil-2-butenato de metilo **55d**. Sólido blanco recristalizado en EtOH.

(2R,3S)-2,3-dihydroxidecanoato de metilo

N° Referencia **56e**P.M.(Dalton)
218.29Rdto (%)
83P.Fus.(°C)
--[α]_D²⁵ -15.4
(C = 1, CH₂Cl₂)

Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₁₁ H ₂₂ O ₄	C: 60.52	H: 10.15	N:	C: 60.33	H: 10.11

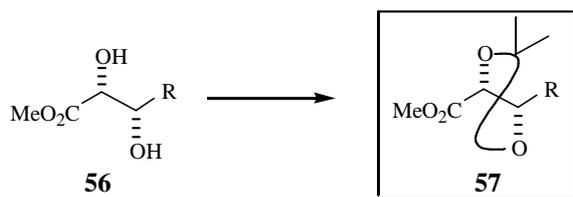
IR (cm ⁻¹)	1780 (CO)
------------------------	-----------

MS m/z (rel.int)	
------------------	--

¹ H-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	¹³ C-RMN (δ,ppm) CDCl ₃
4.07 (d, 1H, J=2.11 Hz)	174.7
3.84 (m, 1H)	73.9
3.78 (s, 3H, CO ₂ CH ₃)	73.1
1.55 (t, 2H, J=6.55 Hz)	53.1
1.43-1.24 (m, 10H)	33.9
0.84 (t, 3H, J=5.65 Hz)	32.3
	30.0
	29.7
	26.3
	23.1
	14.6

Comentario: Se siguió el procedimiento general partiendo del 2-decenoato de metilo **55e**. Sólido blanco recristalizado en EtOH.

3.1.2. Protección de los (2R,3S)-2,3-dihidroxi-3-alkilpropanoatos de metilo **56** en forma de acetónido.

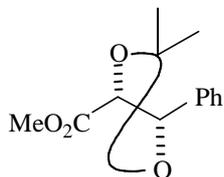


Procedimiento general¹⁵¹:

Sobre una disolución del diol **56a-e** (20 mmol) procedente de la reacción anterior en 150 ml de benceno anhidro se adicionó sucesivamente 2,2-dimetoxipropano (2.91 ml, 40 mmol) y ácido p-toluensulfónico monohidrato (0.25g, 1.25mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 30 minutos. La mezcla azeotrópica de benceno y metanol se destiló gota a gota a presión ordinaria hasta recoger un total de 100 ml y, seguidamente, sobre la mezcla se adicionó una disolución de 2,2-dimetoxipropano (0.73 ml, 10 mmol) en benceno anhidro (75 ml) y se destilaron 50 ml más del azeótropo. Se permitió que la disolución resultante alcanzara la temperatura ambiente y ésta se vertió sobre éter etílico (75 ml) y NaHCO_3 (100 ml, solución saturada). Seguidamente la fase orgánica se decantó y se lavó sucesivamente con NaHCO_3 (20 ml, solución saturada) y NaCl (20 ml, solución saturada). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 anhidro y el disolvente fue evaporado a presión reducida, lo que dio origen a un aceite, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente AcOEt/Hex 1:5).

¹⁵¹ (a) Tanabe, M.; Bigley, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 756. (b) Robinson, C. H.; Frackenor, L. E.; Tiberi, R.; Olivetto, E. P. *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 2863.

(2R,3S)-2,3-dihidroxi-2,3-di-O-isopropiliden-3-fenilpropionato de metilo



Nº Referencia **57a**

P.M.(Dalton)
236.26

Rdto (%)
93

P.Fus.(°C)
--

$[\alpha]_D^{25} = -28.5$
(C = 1, CH₂Cl₂)

Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₁₃ H ₁₆ O ₄	C: 66.09	H: 6.82	N:	C: --	H: --

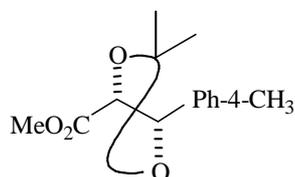
IR (cm ⁻¹)	1755.0(CO)
------------------------	------------

MS m/z (rel.int)	
------------------	--

¹ H-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	¹³ C-RMN (δ,ppm) CDCl ₃
7.42-7.32 (m, 5H, arom)	171.1
5.13 (d, 1H, J=7.69 Hz)	138.1
4.33 (d, 1H, J=7.65 Hz)	128.9
3.74 (s, 3H, O-CH ₃)	128.9
1.58 (s, 3H, C-CH ₃)	126.9
1.53 (s, 3H, C-CH ₃)	111.9
	81.6
	81.1
	52.7
	27.3
	26.2

Comentario: Se siguió el procedimiento general partiendo del (2R,3S)-2,3-dihidroxi-3-fenilpropanoato de metilo **56a**. Aceite incoloro.

(2R,3S)-2,3-dihidroxi-2,3-di-O-isopropiliden-3-(4-metilfenil) propionato de metilo



Nº Referencia **57b**

P.M.(Dalton)
250.30

Rdto (%)
90

P.Fus.(°C)
--

$[\alpha]_D^{25} = -33.86$
(C=1, CH₂Cl₂)

Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₁₄ H ₁₈ O ₄	C: 67.18	H: 7.25	N:	C: --	H: --

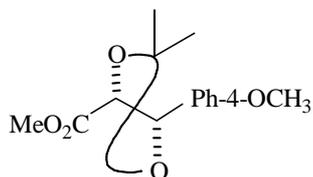
IR (cm ⁻¹)	1756.3(CO)
------------------------	------------

MS m/z (rel.int)	
------------------	--

¹ H-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	¹³ C-RMN (δ,ppm) CDCl ₃
7.29 (d,2H, J=8.05 Hz, arom.)	171.2
7.15 (d,2H,J=7.98 Hz, arom.)	138.8
5.10 (d,1H,J=7.82 Hz)	134.9
4.31 (d,1H,J=7.78 Hz)	129.7
3.74 (s,3H,O-CH ₃)	126.9
2.32 (s,3H,Ph-CH ₃)	111.9
1.58 (s,3H,C-CH ₃)	81.7
1.53 (s,3H,C-CH ₃)	81.2
	52.8
	27.4
	26.3
	21.6

Comentario: Se siguió el procedimiento general partiendo del (2R,3S)-2,3-dihidroxi-3-(4-metilfenil) propionato de metilo **56b**. Aceite incoloro.

(2R,3S)-2,3-dihidroxi-2,3-di-O-isopropiliden-3-(4-metoxifenil) propionato de metilo



Nº Referencia **57c**

P.M.(Dalton)
266.23

Rdto (%)
92

P.Fus.(°C)
--

$[\alpha]_D^{25} = -20.9$
(C = 1, CH₂Cl₂)

Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₁₄ H ₁₈ NO ₅	C: 63.16	H: 6.80	N:	C: --	H: --

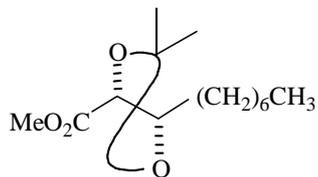
IR (cm ⁻¹)	1755.6(CO)
------------------------	------------

MS m/z (rel.int)	208, 149, 121, 91, 73(PB), 43
------------------	-------------------------------

¹ H-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	¹³ C-RMN (δ,ppm) CDCl ₃
7.25(d, 2H, J=7.80 Hz)	171.2
6.80(d, 2H, J=7.93 Hz)	160.3
5.00(d, 1H, J=2.79 Hz)	131.9
4.24(d, 1H, J=2.84 Hz)	128.4
3.67(s, 3H)	114.5
3.65(s, 3H)	111.8
1.51(s, 3H)	81.7
1.46(s, 3H)	81.0
	55.7
	52.8
	27.4
	26.2

Comentario: Se siguió el procedimiento general partiendo del (2R,3S)-2,3-dihidroxi-3-(4-metoxifenil)propanoato de metilo **56c**. Aceite incoloro.

(2R,3S)-2,3-dihidroxi-2,3-di-O-isopropiliden decanoato de metilo



Nº Referencia **57e**

P.M.(Dalton)
258.35

Rdto (%)
79

P.Fus.(°C)
--

$[\alpha]_D^{25}$ -18.3
(C = 1, CH₂Cl₂)

Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₁₄ H ₂₆ O ₄	C: 65.08	H: 10.14	N:	C: --	H: --

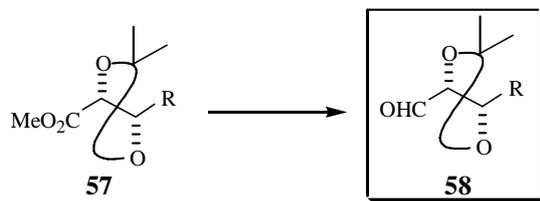
IR (cm ⁻¹)	1770.5 (CO)
------------------------	-------------

MS m/z (rel.int)	
------------------	--

¹ H-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	¹³ C-RMN (δ,ppm) CDCl ₃
4.80 (m, 2H)	171.9
3.74 (s, 3H, CO ₂ CH ₃)	111.3
1.68 (m, 2H)	79.7
1.42 (s, 3H)	79.6
1.40 (s, 3H)	52.9
1.34 (m, 10H)	34.1
0.84 (t, 3H, J=6.48 Hz)	32.4
	30.1
	29.7
	27.7
	27.6
	26.2
	23.2
	14.7

Comentario: Se siguió el procedimiento general partiendo del (2R,3S)-2,3-dihidroxi-decanoato de metilo **56e**. Aceite incoloro.

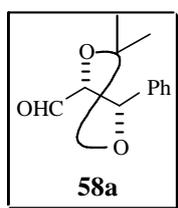
3.1.3. Preparación de los aldehídos (2R,3S)-2,3-dihidroxi-2,3-di-O-isopropiliden-3-alkil propiónicos.



Procedimiento general¹⁵²:

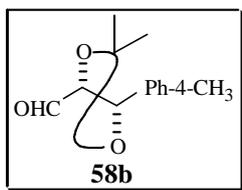
Sobre una disolución del éster metílico **57a-e** correspondiente (10 mmol) en tolueno seco (20 ml), enfriada a -78°C , se adicionó mediante cánula una disolución 1M de DIBAL en hexano (17 ml) enfriada también a -78°C . La velocidad de adición fue ajustada de manera que la temperatura de la mezcla de reacción no sobrepasara en ningún momento los -65°C . Una vez finalizada la adición, la mezcla resultante fue agitada durante 2 horas adicionales a -78°C . A continuación se añadió con cuidado metanol (4 ml) enfriado previamente a -78°C , sin permitir que la temperatura de la mezcla de reacción sobrepasara los -65°C . Una vez finalizada la adición, la mezcla resultante fue vertida lentamente sobre una disolución 1N de HCl (65 ml) a $0-5^{\circ}\text{C}$ y la mezcla acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 65 ml). Las fases orgánicas se juntaron, se lavaron con NaCl (1 x 65 ml, solución saturada), se secaron sobre MgSO_4 y el disolvente se evaporó a presión reducida. El aceite resultante se utilizó sin posterior purificación.

(2R,3S)-2,3-dihidroxi-2,3-di-O-isopropiliden-3-fenilpropanal

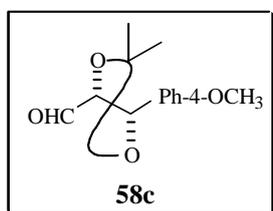


Se siguió el procedimiento general partiendo del (2R,3S)-2,3-dihidroxi-2,3-di-O-isopropiliden-3-fenilpropionato de metilo **57a** (2.36 g, 10 mmol). Rendimiento: 1.85 g, 90%.

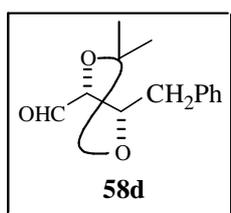
¹⁵² Szantay, C.; Toke, L.; Kolonits, P. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1447.

(2R,3S)-2,3-dihidroxi-2,3-di-O-isopropiliden-3-(4-metilfenil)propanal

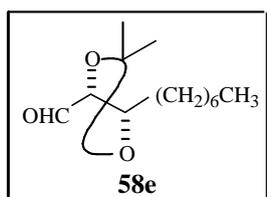
Se siguió el procedimiento general partiendo del (2R,3S)-2,3-dihidroxi-2,3-di-O-isopropiliden-3-(4-metilfenil)propionato de metilo **57b** (2.50 g, 10 mmol). Rendimiento: 1.93 g, 88%.

(2R,3S)-2,3-dihidroxi-2,3-di-O-isopropiliden-3-(4-metoxifenil)propanal

Se siguió el procedimiento general partiendo del (2R,3S)-2,3-dihidroxi-2,3-di-O-isopropiliden-3-(4-metoxifenil)propionato de metilo **57c** (2.66 g, 10 mmol). Rendimiento: 2.03 g, 86%.

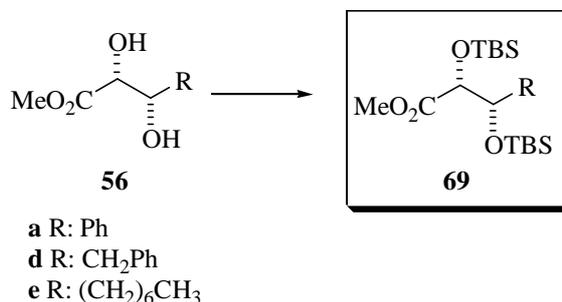
(2R,3S)-2,3-dihidroxi-2,3-di-O-isopropiliden-4-fenilbutanal

Se siguió el procedimiento general partiendo del (2R,3S)-2,3-dihidroxi-2,3-di-O-isopropiliden-4-fenilbutanoato de metilo **57d** (2.50 g, 10 mmol). Rendimiento: 2.10 g, 95%.

(2R,3S)-2,3-dihidroxi-2,3-di-O-isopropiliden decanal

Se siguió el procedimiento general partiendo del (2R,3S)-2,3-dihidroxi-2,3-di-O-isopropiliden decanoato de metilo **57e** (2.58 g, 10 mmol). Rendimiento: 2.20 g, 97%.

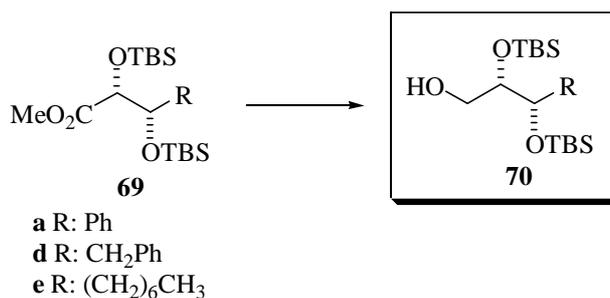
3.1.4. Protección de los (2R,3S)-2,3-dihidroxi-3-(alquil)propanoatos de metilo **56** en forma de éter de TBS.



Procedimiento general¹⁵³:

Sobre una disolución del correspondiente diol **56a-e** (30 mmol) en tetrahidrofurano (175 ml), se añadió sucesivamente imidazol (9.5 g, 140 mmol) y t-Bu(Me)₂SiCl (15.75 g, 105 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. Transcurrido ese tiempo, la mezcla de reacción fue diluida con éter etílico (250 ml) y se lavó con una disolución de HCl 0.1N (2 x 100 ml), NaHCO₃ (1 x 100 ml, solución saturada) y NaCl (2 x 100 ml, solución saturada). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida, tras lo cual se obtuvo un crudo que fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente AcOEt/Hex 1:25).

3.1.5. Reducción de los ésteres metílicos **69** con DIBAL.



Procedimiento general¹⁵⁴:

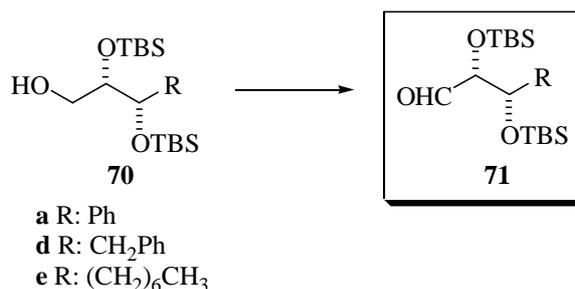
Sobre una disolución del éster metílico **69** (1eq, 1 mmol) en tolueno (5 ml), enfriada a -78°C, se goteó una disolución 1M de DIBAL en hexano (3 ml, 3 mmol). Finalizada la adición, la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 2 horas. A continuación se adicionó

¹⁵³ Corey, E. J.; Venkateswarlu, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190.

¹⁵⁴ Daniewski, A. R.; Wojcieszowska, W. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2993.

metanol (6 ml) y la mezcla fue vertida sobre una disolución de HCl 1N (25 ml) previamente enfriada a 0°C, se dejó agitando 1 hora y se extrajo con AcOEt (3 x 50 ml). La fase orgánica se lavó con NaCl (25 ml, solución saturada), se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida, obteniéndose un aceite que fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente AcOEt/Hex 1:2).

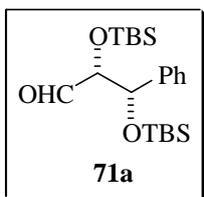
3.1.6. Preparación de los aldehídos 71.



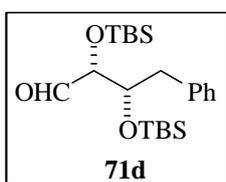
Procedimiento general¹⁵⁵:

Sobre una suspensión, enfriada a -78°C, de bis(triclorometilcarbonato) (trifosgeno) (1.4 mmol, 0.19 g) en diclorometano (5 ml) y en atmósfera de N₂, se añadió gota a gota dimetilsulfóxido (0.63 ml, 8.43 mmol). Transcurridos 15 minutos se adicionó a la reacción una disolución del alcohol **69** (3.5 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml). Después de mantener la mezcla de reacción a -78°C durante 15 minutos, a ella se adicionó gota a gota una disolución de Et₃N (9.9 mmol, 1.35 ml) en CH₂Cl₂ (6 ml), manteniéndose la temperatura durante la adición por debajo de -70°C. Terminada la adición la suspensión resultante se agitó a -78°C durante 5 minutos y a continuación a temperatura ambiente durante 2 horas. La fase orgánica se lavó con una disolución de HCl 1N (2 x 5ml) y con una disolución saturada de NaCl (4 x 10 ml), se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida, obteniéndose un aceite que fue utilizado en la siguiente reacción sin previa purificación.

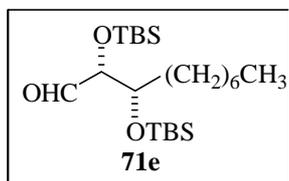
¹⁵⁵ Palomo, C. P.; Cossío, F. P.; Ontoria, J.; Odriozola, J. M. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5948.

(2R,3S)-2,3-di-terc-butildimetilsililoxi-3-fenilpropanal

Se siguió el procedimiento general partiendo del (2S,3S)-2,3-di-terc-butildimetilsililoxi-3-fenilpropanol **70a** (0.39 g, 1 mmol). Rendimiento: 0.35 g, 89%.

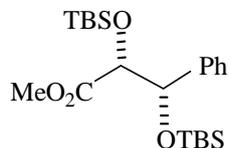
(2R,3S)-2,3-di-terc-butildimetilsililoxi-4-fenilbutanal

Se siguió el procedimiento general partiendo del (2S,3S)-2,3-di-terc-butildimetilsililoxi-4-fenilbutanol **70d** (0.41 g, 1 mmol). Rendimiento: 0.38 g, 94%.

(2R,3S)-2,3-di-terc-butildimetilsililoxidecanal

Se siguió el procedimiento general partiendo del (2S,3S)-2,3-di-terc-butildimetilsililoxi decanol **70e** (0.42 g, 1 mmol). Rendimiento: 0.40 g, 96%.

(2R,3S)-2,3-di-(terc-butildimetilsililoxi)-3-fenilpropionato de metilo



Nº Referencia **69a**

P.M. (Dalton)
424.71

Rdto (%)
92

P.Fus.(°C)
46-48

$[\alpha]_D^{25} = +45.3$
(C = 1, CH₂Cl₂)

Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₂₂ H ₄₀ O ₄ Si ₂	C: 62.21	H: 9.49	N:	C: 62.33	H: 9.48

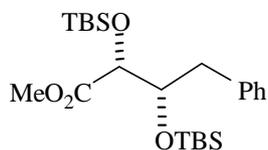
IR (cm ⁻¹)	1726.6 (CO)
------------------------	-------------

MS m/z (rel.int)	
------------------	--

¹ H-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	¹³ C-RMN (δ,ppm) CDCl ₃
7.29-7.23 (m, 5H)	172.7
4.95 (d, 1H, J=4.29 Hz)	-4.9
4.18 (d, 1H, J=4.33 Hz)	141.5
3.55 (s, 3H)	128.4
0.84 (s, 9H, OSiC(CH ₃) ₃)	128.3
0.82 (s, 9H, OSiC(CH ₃) ₃)	127.8
-0.01 (s, 3H, OSiCH ₃)	78.9
-0.12 (s, 3H, OSiCH ₃)	77.7
-0.19 (s, 3H, OSiCH ₃)	52.1
-0.24 (s, 3H, OSiCH ₃)	26.3
	18.9
	18.7
	-3.9
	-4.4
	-4.8

Comentario: Se siguió el procedimiento general partiendo del (2R,3S)-2,3-dihidroxi-3-fenil propanoato de metilo **56a**. Sólido.

(2R,3S)-2,3-di-(terc-butildimetilsililoxi)-4-fenilbutanoato de metilo



Nº Referencia **69d**

P.M.(Dalton)
438.74

Rdto (%)
89

P.Fus.(°C)
--

$[\alpha]_D^{25} = -5.5$
(C = 1, CH₂Cl₂)

Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₂₃ H ₄₂ O ₄ Si ₂	C: 61.27	H: 9.64	N:	C: --	H: --

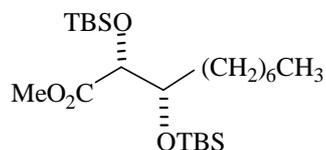
IR (cm ⁻¹)	1760.48(CO)
------------------------	-------------

MS m/z (rel.int)	
------------------	--

¹ H-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	¹³ C-RMN (δ,ppm) CDCl ₃
7.30-7.15 (m, 5H, arom.)	172.9 -4.2
4.21 (d, 1H, J=4.07 Hz)	140.0 -4.3
3.98 (m, 1H)	130.5 -4.8
3.72 (s, 3H, OCH ₃)	128.8
3.12 (dd, 1H, J=4.03Hz, J=13.55 Hz)	126.7
2.59 (dd, 1H, J=8.79Hz, J=13.59 Hz)	76.8
0.96 (s, 9H, C(CH ₃) ₃)	75.1
0.82 (s, 9H, C(CH ₃) ₃)	52.1
0.09 (s, 3H, OSiCH ₃)	39.3
0.08 (s, 3H, OSiCH ₃)	26.5
-0.09 (s, 3H, OSiCH ₃)	26.3
-0.46 (s, 3H, OSiCH ₃)	18.9
	18.5
	-4.1

Comentario: Se siguió el procedimiento general partiendo del (2R,3S)-2,3-dihidroxi-4-fenilbutanoato de metilo **56d**. Aceite incoloro.

(2R,3S)-2,3-di-(terc-butildimetilsililoxi) decanoato de metilo

N° Referencia **69e**P.M.(Dalton)
446.81Rdto (%)
89P.Fus.(°C)
--[α]_D²⁵ = -3.1
(C = 1, CH₂Cl₂)

Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₂₃ H ₅₀ O ₄ Si ₂	C: 61.80	H: 11.27	N:	C: --	H: --

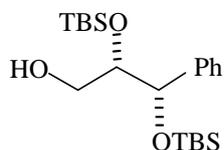
IR (cm ⁻¹)	1760.48(CO)
------------------------	-------------

MS m/z (rel.int)	
------------------	--

¹ H-RMN (δ ,ppm) CDCl ₃	¹³ C-RMN (δ ,ppm) CDCl ₃
4.18 (d, 1H, J=3.89 Hz)	173.3 -3.7
3.81 (m, 1H)	75.4 -3.8
3.69 (s, 3H, OCH ₃)	75.1 -4.2
1.27 (m, 12H)	52.0 -4.5
0.91 (s, 9H, OSiC(CH ₃) ₃)	33.1
0.89 (s, 3H)	32.5
0.87 (s, 9H, OSiC(CH ₃) ₃)	30.3
0.07 (s, 3H, OSiCH ₃)	29.9
0.05 (s, 3H, OSiCH ₃)	26.4
0.04 (s, 3H, OSiCH ₃)	26.4
0.03 (s, 3H, OSiCH ₃)	26.2
	23.3
	18.6
	14.7

Comentario: Se siguió el procedimiento general partiendo del (2R,3S)-2,3-dihidroxi-4-fenilbutanoato de metilo **56d**. Aceite incoloro.

(2S,3S)-2,3-di-(tert-butildimetilsiloxi)-3-fenil propanol

N° Referencia **70a**P.M.(Dalton)
396.7Rdto (%)
88P.Fus.(°C)
49-51[α]_D²⁵=+3.4
(C=1,CH₂Cl₂)

Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₂₁ H ₄₀ O ₃ Si ₂	C: 63.58	H: 10.16	N:	C: 63.42	H: 10.20

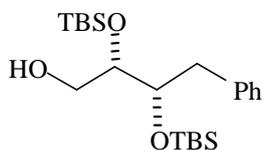
IR (cm ⁻¹)	
------------------------	--

MS m/z (rel.int)	
------------------	--

¹ H-RMN (δ ,ppm) CDCl ₃	¹³ C-RMN (δ ,ppm) CDCl ₃
7.33-7.27 (m, 5H, arom.)	141.1 -4.3
4.80 (d, 1H, J=5.08 Hz)	128.2
3.87 (m, 1H)	128.1
3.52 (m, 1H)	127.9
3.25 (m, 1H)	127.8
2.23 (m, 1H)	77.3
0.91 (s, 9H, OSiC(CH ₃) ₃)	76.1
0.90 (s, 9H, OSiC(CH ₃) ₃)	64.1
0.10 (s, 3H, OSiCH ₃)	26.5
0.09 (s, 3H, OSiCH ₃)	26.4
0.07 (s, 3H, OSiCH ₃)	18.8
-0.09 (s, 3H, OSiCH ₃)	18.7
	-3.9
	-4.1

Comentario: Se siguió el procedimiento general partiendo del (2R,3S)-2,3-di-(tert-butildimetilsiloxi)-3-fenilpropionato de metilo **69a**. Sólido cristalino.

(2S,3S)-2,3-di-(tert-butildimetilsililoxi)-4-fenilbutanol

N° Referencia **70d**P.M.(Dalton)
410.73Rdto (%)
90P.Fus.(°C)
--[α]_D²⁵ = -26.7
(C = 1, CH₂Cl₂)

Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₂₂ H ₄₂ O ₃ Si ₂	C: 64.33	H: 10.30	N:	C: --	H: --

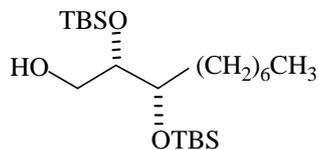
IR (cm ⁻¹)	
------------------------	--

MS m/z (rel.int)	
------------------	--

¹ H-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	¹³ C-RMN (δ,ppm) CDCl ₃
7.27-7.17 (m, 5H, arom.)	140.7 -4.2
3.81 (m, 3H)	130.4 -5.3
3.71 (m, 1H)	128.8
3.12 (d, 1H, J=13.72 Hz)	126.7
2.53 (dd, 1H, J=7.99 Hz, J'=13.46 Hz)	78.3
0.96 (s, 9H, OSiC(CH ₃) ₃)	74.2
0.79 (s, 9H, OSiC(CH ₃) ₃)	63.7
0.16 (s, 3H, OSiCH ₃)	37.8
0.14 (s, 3H, OSiCH ₃)	26.5
-0.14 (s, 3H, OSiCH ₃)	26.3
-0.62 (s, 3H, OSiCH ₃)	18.6
	18.5
	-3.9
	-4.0

Comentario: Se siguió el procedimiento general partiendo del (2R,3S)-2,3-di-(tert-butildimetilsililoxi)-4-fenilbutanoato de metilo **69d**. Aceite incoloro.

(2S,3S)-2,3-di-(tert-butildimetilsililoxi)decanol

N° Referencia **70e**P.M.(Dalton)
418.8Rdto (%)
92P.Fus.(°C)
-- $[\alpha]_D^{25} = -21.3$
(C = 1, CH₂Cl₂)

Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₂₂ H ₅₀ O ₃ Si ₂	C: 63.10	H: 12.03	N:	C: --	H: --

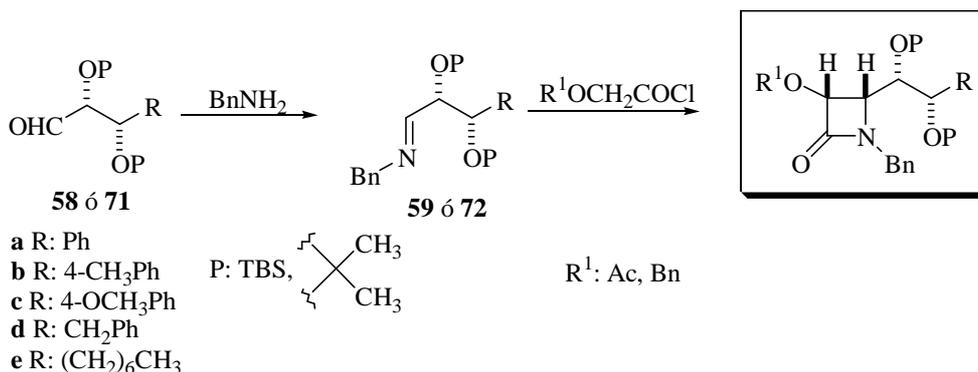
IR (cm ⁻¹)	
------------------------	--

MS m/z (rel.int)	
------------------	--

¹ H-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	¹³ C-RMN (δ,ppm) CDCl ₃
3.78-3.56 (m, 4H)	75.5 -4.1
1.69-1.28 (m, 15H)	73.9 -4.4
0.93-0.88 (d, 18H)	63.3 -4.5
0.10 (s, 3H, OSiCH ₃)	32.0
0.09 (s, 3H, OSiCH ₃)	30.5
-0.09 (s, 3H, OSiCH ₃)	29.8
-0.08 (s, 3H, OSiCH ₃)	29.3
	26.7
	25.9
	25.7
	22.8
	18.1
	18.0
	14.0

Comentario: Se siguió el procedimiento general partiendo del (2R,3S)-2,3-di-(tert-butildimetilsililoxi)decanoato de metilo **69e**. Aceite incoloro.

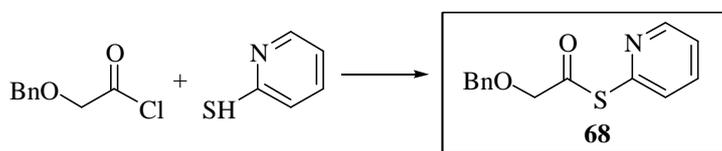
3.1.7. Síntesis de β -lactamas por ciclación [2+2] de cetenas e iminas.



Procedimiento general:

Sobre una disolución del correspondiente aldehído **58** ó **71** (110 mmol) en diclorometano (100 ml) a 0-5°C, se adicionó bencilamina (105 mmol) y sulfato magnésico (aproximadamente 10 g). La mezcla de reacción fue agitada durante 60 minutos a la misma temperatura, tras lo cual el sulfato magnésico fue filtrado y lavado con diclorometano, y el disolvente evaporado a presión reducida. La imina así obtenida fue disuelta en diclorometano (200 ml), la disolución fue enfriada a -78°C, y a esta se añadió trietilamina (32.2 ml, 230 mmol) y, a continuación, gota a gota y a la misma temperatura, una disolución del cloruro de ácido correspondiente (115 mmol) en diclorometano (80 ml). Una vez finalizada la adición se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente manteniéndola en agitación a la misma temperatura durante 16 horas. Transcurrido ese tiempo, se adicionó agua (280 ml) y la fase orgánica fue decantada, lavada con una disolución saturada de NaHCO₃ (280 ml) y secada sobre MgSO₄. La evaporación del disolvente a presión reducida dio lugar a la correspondiente β -lactama que fue purificada por cromatografía en columna de gel de sílice.

3.1.8. Preparación de la 3-benciloxiazetidín-2-ona **62c** a partir de enolatos de titanio.

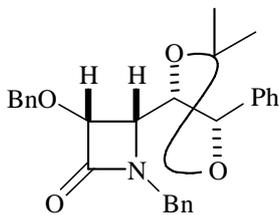


Procedimiento general¹⁵⁶:

Sobre una disolución de 2-mercaptopiridina (20 mmol) y trietilamina (25 mmol) en diclorometano (100 ml) enfriada a 0°C, se adicionó una disolución de benciloxiacetil cloruro

¹⁵⁶ Baglia, M.; Cinquini, M.; Cozzi, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 563.

(3R,4S) 1-bencil-3-benciloxi-4-[(1S,2S)-1,2-dihidroxi-1,2-di-O-isopropiliden-2-feniletíl-1-il]azetidín-2-ona



Nº Referencia **62a**

P.M.(Dalton)

443.54

Rdto (%)

61

P.Fus.(°C)

98-101

$[\alpha]_D^{25} = -4.19$

(C=1, CH₂Cl₂)

Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
C ₂₈ H ₂₉ NO ₄	C: 75.82	H: 6.59	N: 3.16	C: 75.66	H: 6.50	N: 3.07

IR (cm ⁻¹)	1743.36(CO)
------------------------	-------------

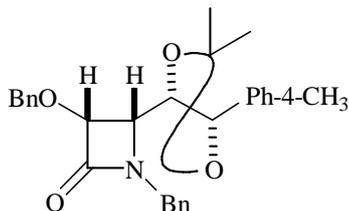
MS m/z (rel.int)	
------------------	--

¹ H-RMN (δ,ppm) CDCl ₃
7.34-6.99 (m, 15H, arom.)
4.89 (d, 1H, J=14.83 Hz, N-HCH-Ph)
4.68 (d, 1H, J=7.14 Hz)
4.54 (d, 1H, J=12.05 Hz, O-HCH-Ph)
4.52 (d, 1H, J=4.90 Hz)
4.35 (d, 1H, J=12.04 Hz, O-HCH-Ph)
4.30 (t, 1H, J=7.10 Hz)
4.08 (d, 1H, J=14.87 Hz, N-HCH-Ph)
3.67 (dd, 1H, J=4.94 Hz, J'=6.81 Hz)
1.48 (s, 3H, C-CH ₃)
1.40 (s, 3H, C-CH ₃)

¹³ C-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	
168.1	82.1
138.1	81.3
137.3	73.1
136.1	57.8
129.3	45.6
129.1	28.2
128.9	28.0
128.8	
128.7	
128.4	
128.3	
127.7	
110.5	
82.2	

Comentario: Se siguió el procedimiento general a partir de la imina **59a** y del cloruro de ácido **60**. Sólido blanco recristalizado en AcOEt/Hex.

(3R,4S)1-bencil-3-benciloxi-4-[(1S,2S)-1,2-dihidroxi-1,2-di-O-isopropiliden-2-(4-metilfenil)etil-1-il] azetidín-2-ona



Nº Referencia **62b**

P.M.(Dalton)
457.57

Rdto (%)
69

P.Fus.(°C)
108-109

$[\alpha]_D^{25} = +3.1$
(C=1, CH₂Cl₂)

Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₂₉ H ₃₁ NO ₄	C: 76.12	H: 6.83	N: 3.06	C: 76.05	H: 6.79

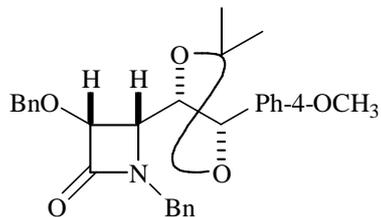
IR (cm ⁻¹)	1739.5(CO)
------------------------	------------

MS m/z (rel.int)	
------------------	--

¹ H-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	¹³ C-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	
7.36-6.99 (m, 14H, arom.)	168.2	81.9
4.92 (d, 1H, J=14.79 Hz, N-HCH-Ph)	138.6	81.4
4.67 (d, 1H, J=7.20 Hz)	137.4	73.2
4.57 (d, 1H, J=11.95 Hz, O-HCH-Ph)	136.1	57.9
4.52 (d, 1H, J=4.93 Hz)	135.0	45.7
4.34 (d, 1H, J=11.90 Hz, O-HCH-Ph)	129.9	28.3
4.31 (t, 1H, J=7.14 Hz)	129.7	28.1
4.09 (d, 1H, J=14.83 Hz, N-HCH-Ph)	129.2	21.8
3.68 (c, 1H, J=4.94 Hz, J'=6.90 Hz)	128.8	
2.28 (s, 3H, Ph-CH ₃)	128.5	
1.50 (s, 3H, C-CH ₃)	128.3	
1.42 (s, 3H, C-CH ₃)	127.7	
	110.5	
	82.2	

Comentario: Se siguió el procedimiento general a partir de la imina **59b** y del cloruro de ácido **60**. Sólido blanco recristalizado en AcOEt/Hex.

(3R,4S)1-bencil-3-benciloxi-4-[(1S,2S)-1,2-dihidroxi-1,2-di-O-isopropiliden-2-(4-metoxifenil)etil-1-il] azetidín-2-ona



Nº Referencia **62c**

P.M.(Dalton)
473.56

Rdto (%)
59

P.Fus.(°C)
117-119

$[\alpha]_D^{25} = +3.0$
(C = 1, CH₂Cl₂)

Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₂₉ H ₃₁ NO ₅	C: 73.55	H: 6.60	N: 2.96	C: 73.20	H: 6.68

IR (cm ⁻¹)	1750.0(CO)
------------------------	------------

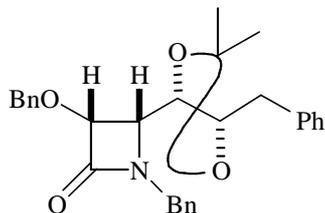
MS m/z (rel.int)	
------------------	--

¹ H-RMN (δ,ppm) CDCl ₃
7.37-6.74(m, 14H, arom.)
4.92(d, 1H, J=14.74 Hz, N-HCH-Ph)
4.66(d, 1H, J=7.26 Hz)
4.62(d, 1H, J=11.85 Hz, O-HCH-Ph)
4.55(d, 1H, J=4.93 Hz)
4.38(d, 1H, J=11.90 Hz, O-HCH-Ph)
4.30(t, 1H, J=7.24 Hz)
4.10(d, 1H, J=14.73 Hz, N-HCH-Ph)
3.71(s, 3H, O-CH ₃)
3.68(c, 1H, J=4.98 Hz, J'=7.17 Hz)
1.50(s, 3H, C-CH ₃)
1.41(s, 3H, C-CH ₃)

¹³ C-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	
168.0	110.1
160.0	81.8
137.3	81.3
135.9	73.0
129.8	57.9
129.1	55.6
129.0	45.5
128.9	28.1
128.8	27.9
128.5	
128.4	
128.2	
128.1	
114.2	

Comentario: Se siguió el procedimiento general a partir de la imina **59c** y del cloruro de ácido **60**. Sólido blanco recristalizado en AcOEt/Hex.

(3R,4S)1-bencil-3-benciloxi-4-[(1S,2S)-1,2-dihidroxi -1,2-di-O-isopropiliden-3-fenilpropil-1-il] azetidín-2-ona



Nº Referencia **62d**

P.M.(Dalton)
457.57

Rdto (%)
50

P.Fus.(°C)
88-90

$[\alpha]_D^{25} = +16.3$
(C = 1, CH₂Cl₂)

Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₂₉ H ₃₁ NO ₄	C: 76.12	H: 6.83	N: 3.06	C: 76.25	H: 6.95

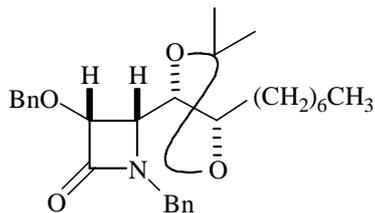
IR (cm ⁻¹)	1757.83(CO)
------------------------	-------------

MS m/z (rel.int)	
------------------	--

¹ H-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	¹³ C-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	
7.34-7.02 (m, 15H, arom.)	168.2	81.7
4.96 (d, 1H, J=11.54 Hz, O-HCH-Ph)	138.7	81.0
4.85 (d, 1H, J=14.83 Hz, N-HCH-Ph)	137.3	80.9
4.67 (d, 1H, J=11.53 Hz, O-HCH-Ph)	136.3	73.6
4.61 (d, 1H, J=4.98 Hz)	130.1	59.5
4.17 (d, 1H, J=14.83 Hz, N-HCH-Ph)	130.0	45.8
4.16 (m, 1H)	129.9	45.6
3.99 (m, 1H)	129.5	40.1
3.53 (dd, 1H, J=4.99 Hz, J'=8.57 Hz)	129.2	28.5
2.97 (dd, 1H, J=3.11 Hz, J'=14.42 Hz)	128.9	
2.76 (dd, 1H, J=8.30 Hz, J'=14.45 Hz)	128.8	
1.35 (s, 3H, CCH ₃)	128.3	
1.20 (s, 3H, CCH ₃)	126.9	
	110.7	

Comentario: Se siguió el procedimiento general a partir de la imina **59d** y del cloruro de ácido **60**. Sólido blanco recristalizado en AcOEt/Hex.

(3R,4S) 1-bencil-3-benciloxi-4-[(1S,2S)-1,2-dihidroxi-1,2-di-O-isopropilidennonil-1-il] azetidín-2-ona



Nº Referencia **62e**

P.M.(Dalton)
465.63

Rdto (%)
65

P.Fus.(°C)
73-75

$[\alpha]_D^{25} = +3.9$
(C=1, CH₂Cl₂)

Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₂₉ H ₃₉ NO ₄	C: 74.80	H: 8.44	N: 3.01	C: 74.86	H: 8.55

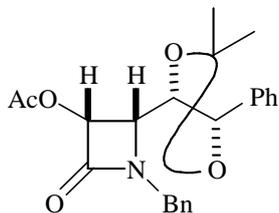
IR (cm ⁻¹)	1752.8 (CO)
------------------------	-------------

MS m/z (rel.int)	
------------------	--

¹ H-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	¹³ C-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	
7.33-7.24 (m, 10H, arom.)	168.2	73.5
4.96 (d, 1H, J=11.40 Hz)	137.4	59.4
4.87 (d, 1H, J=14.65 Hz)	136.4	45.6
4.65 (d, 1H, J=11.50 Hz)	129.2	34.1
4.61 (d, 1H, J=5.09 Hz)	129.2	32.4
4.20 (d, 1H, J=14.64 Hz)	129.0	30.1
4.10 (dd, 1H, J=5.88 Hz, J'=8.95 Hz)	128.9	29.8
3-74 (m, 1H)	128.7	28.6
3.56 (dd, 1H, J=5.11 Hz, J'=8.95 Hz)	128.2	28.4
1.39 (s, 3H)	110.0	26.5
1.25 (s, 3H)	82.0	23.2
1.65-1.10 (m, 12H)	81.2	14.7
0.88 (t, 3H, J=6.5 Hz)	80.7	

Comentario: Se siguió el procedimiento general a partir de la imina **59e** y del cloruro de ácido **60**. Sólido blanco recristalizado en AcOEt/Hex.

(3R,4S) 1-bencil-3-acetoxi-4-[(1S,2S)-1,2-dihidroxi-1,2-di-O-isopropiliden-2-feniletil-1-il]azetidín-2-ona



Nº Referencia **63a**

P.M.(Dalton)
395.45

Rdto (%)
84

P.Fus.(°C)
77-78

$[\alpha]_D^{25} = +18.63$
(C = 1, CH₂Cl₂)

Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₂₃ H ₂₅ NO ₅	C: 69.86	H: 6.37	N: 3.54	C: 69.70	H: 6.30

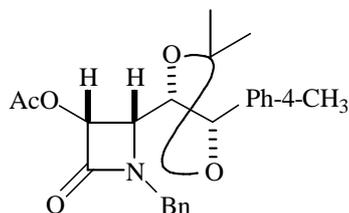
IR (cm ⁻¹)	1763.24(CO), 1751.63(CO)
------------------------	--------------------------

MS m/z (rel.int)	
------------------	--

¹ H-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	¹³ C-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	
7.44-7.21 (m, 10H, arom.)	169.1	45.8
5.85 (d, 1H, J=4.94 Hz)	164.8	27.3
4.94 (d, 1H, J=14.65 Hz, N-HCH-Ph)	137.1	19.7
4.60 (d, 1H, J=7.87 Hz)	135.5	
4.27 (d, 1H, J=14.65 Hz, N-HCH-Ph)	134.2	
4.24 (t, 1H, J=7.86 Hz)	128.9	
3.85 (dd, 1H, J=7.73 Hz, J'=4.95 Hz)	128.8	
1.58 (s, 3H, CO-CH ₃)	128.0	
1.44 (s, 3H, C-CH ₃)	127.6	
1.40 (s, 3H, C-CH ₃)	110.1	
	81.8	
	81.7	
	73.6	
	58.1	

Comentario: Se siguió el procedimiento general a partir de la imina **59a** y del cloruro de ácido **61**. Sólido blanco recristalizado en Et₂O.

(3R,4S)1-bencil-3-acetoxi-4-[(1S,2S)-1,2-dihidroxi-1,2-di-O-isopropiliden-2-(4-metilfenil)etil-1-il] azetidín-2-ona



Nº Referencia **63b**

P.M.(Dalton)
409.48

Rdto (%)
88

P.Fus.(°C)
93-95

$[\alpha]_D^{25} = +16.07$
(C = 1, CH₂Cl₂)

Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₂₄ H ₂₇ NO ₅	C: 70.40	H: 6.65	N: 3.42	C: 70.47	H: 6.61

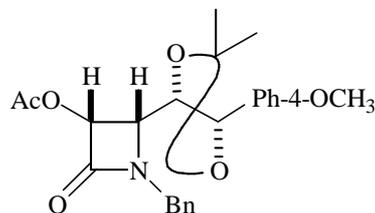
IR (cm ⁻¹)	1780.0(CO), 1750.11(CO)
------------------------	-------------------------

MS m/z (rel.int)	
------------------	--

¹ H-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	¹³ C-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	
7.35-7.03 (m, 9H, arom.)	169.4	58.3
5.78 (d, 1H, J=4.94 Hz, C ₃ -H)	165.1	58.1
4.90 (d, 1H, J=14.82 Hz, N-HCH-Ph)	138.8	46.0
4.50 (d, 1H, J=7.90 Hz)	135.7	27.6
4.22 (d, 1H, J=14.90 Hz, N-HCH-Ph)	134.1	21.4
4.19 (m, 1H)	129.8	19.8
3.78 (c, 1H, J=4.84 Hz, J'=7.82 Hz)	129.4	
2.27 (s, 3H, Ph-CH ₃)	129.0	
1.51 (s, 3H, O-CH ₃)	128.3	
1.37 (s, 3H, C-CH ₃)	127.8	
1.35 (s, 3H, C-CH ₃)	110.2	
	81.9	
	81.8	
	73.8	

Comentario: Se siguió el procedimiento general a partir de la imina **59b** y del cloruro de ácido **61**. El crudo obtenido fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice a baja presión (eluyente AcOEt/Hex 1:4). Sólido blanco recristalizado en AcOEt/Hex.

(3R,4S)1-bencil-3-acetoxi-4-[(1S,2S)-1,2-dihidroxi -1,2-di-O-isopropiliden-2-(4-metoxifenil)etil-1-il] azetidín-2-ona



Nº Referencia **63c**

P.M.(Dalton)

425.48

Rdto (%)

89

P.Fus.(°C)

101-103

$[\alpha]_D^{25} = +12.3$

(C = 1, CH₂Cl₂)

Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₂₄ H ₂₇ NO ₆	C: 67.82	H: 6.40	N: 3.29	C: 67.45	H: 6.52

IR (cm ⁻¹)	1763.2(CO), 1751.8(CO)
------------------------	------------------------

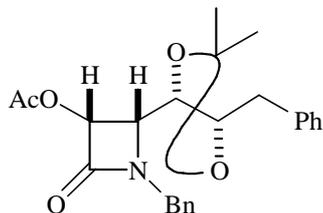
MS m/z (rel.int)	426(Pm+1), 206, 147, 121, 91, 70, 43
------------------	--------------------------------------

¹ H-RMN (δ,ppm) CDCl ₃
7.38-7.22 (m, 5H, arom.)
7.12 (d, 2H, J=8.64 Hz, arom.)
6.85 (d, 2H, J=8.72 Hz, arom.)
5.81 (d, 1H, J=4.93 Hz)
4.95 (d, 1H, J=14.83 Hz, N-HCH-Ph)
4.55 (d, 1H, J=7.91 Hz)
4.22 (d, 1H, J=14.97 Hz, N-HCH-Ph)
4.20 (t, 1H, J=7.71 Hz)
3.81 (dd, 1H, J=4.95 Hz, J'=7.73 Hz)
3.77 (s, 3H, OCH ₃)
1.53 (s, 3H, CO ₂ CH ₃)
1.45 (s, C-CH ₃)
1.39 (s, C-CH ₃)

¹³ C-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	
169.7	58.5
165.3	55.9
160.5	46.2
135.7	27.8
134.2	27.7
130.1	20.2
129.3	
129.1	
128.5	
114.7	
110.3	
82.0	
81.9	
73.9	

Comentario: Se siguió el procedimiento general a partir de la imina **59c** y del cloruro de ácido **61**. El crudo obtenido fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice a baja presión (eluyente AcOEt/Hex 1:3). Sólido blanco recristalizado en AcOEt/Hex.

(3R,4S)1-bencil-3-benciloxi-4-[(1S,2S)-1,2-dihidroxi-1,2-di-O-isopropiliden-3-fenilpropil-1-il] azetidín-2-ona



Nº Referencia **63d**

P.M.(Dalton)
409.48

Rdto (%)
72

P.Fus.(°C)
93-96

$[\alpha]_D^{25} = -27.0$
(C = 1, CH₂Cl₂)

Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₂₄ H ₂₇ NO ₅	C: 70.39	H: 6.64	N: 3.42	C: 70.40	H: 6.71

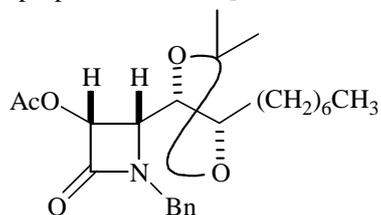
IR (cm ⁻¹)	1777.11(CO), 1747.22(CO)
------------------------	--------------------------

MS m/z (rel.int)	
------------------	--

¹ H-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	¹³ C-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	
7.40-7.09 (m, 10H, arom.)	169.9	58.2
5.83 (d, 1H, J=4.68 Hz)	165.1	45.9
4.95 (d, 1H, J=15.14 Hz, N-HCH-Ph)	137.4	40.4
4.18 (d, 1H, J=15.07 Hz, N-HCH-Ph)	135.5	28.3
4.04 (d, 1H, J=5.75 Hz)	129.6	28.2
4.00 (m, 1H)	129.3	21.1
3.63 (t, 1H, J=5.62 Hz)	128.9	
2.89 (dd, 1H, J=7.70 Hz, J'=14.05 Hz)	128.5	
2.74 (dd, 1H, J=4.42 Hz, J'=14.03 Hz)	128.4	
2.18 (s, 3H, COCH ₃)	127.2	
1.44 (s, 3H, CCH ₃)	110.6	
1.33 (s, 3H, CCH ₃)	80.1	
	80.0	
	75.0	

Comentario: Se siguió el procedimiento general a partir de la imina **59d** y del cloruro de ácido **61**. El crudo obtenido fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice a baja presión (eluyente AcOEt/Hex 1:4). Sólido blanco recristalizado en AcOEt/Hex.

(3R,4S) 1-bencil-3-acetoxi-4-[(1S,2S)-1,2-dihidroxi -1,2-di-O-isopropilidennonil-1-il] azetidín-2-ona



Nº Referencia **63e**

P.M.(Dalton)
417.54

Rdto (%)
66

P.Fus.(°C)
53-55

$[\alpha]_D^{25} = -25.8$
(C = 1, CH₂Cl₂)

Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₂₄ H ₃₅ NO ₅	C: 69.03	H: 8.45	N: 3.35	C: 69.10	H: 8.42

IR (cm ⁻¹)	1777.11(CO), 1747.22(CO)
------------------------	--------------------------

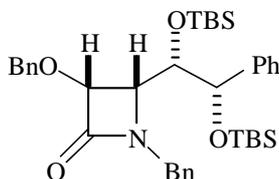
MS m/z (rel.int)	
------------------	--

¹ H-RMN (δ,ppm) CDCl ₃
7.33-7.21 (m, 5H, arom.)
5.83 (d, 1H, J=4.95 Hz)
4.92 (d, 1H, J=14.83 Hz, N-HCH-Ph)
4.18 (d, 1H, J=14.79 Hz, N-HCH-Ph)
3.91 (t, 1H, J=5.96 Hz)
3.69 (m, 2H)
2.12 (s, 3H, COCH ₃)
1.38 (s, 3H, CCH ₃)
1.27 (s, 3H, CCH ₃)
1.30-1.22 (m, 12H)
0.85 (t, 3H, J=6.27 Hz)

¹³ C-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	
169.8	30.1
165.2	29.7
135.7	28.3
129.3	28.2
129.0	26.4
128.4	23.2
110.2	21.2
80.9	14.6
79.8	
74.7	
58.6	
46.1	
34.0	
32.4	

Comentario: Se siguió el procedimiento general a partir de la imina **59e** y del cloruro de ácido **61**. El crudo obtenido fue purificado por HPLC (eluyente AcOEt/Hex 1:4). Sólido blanco recristalizado en AcOEt/Hex.

(3R,4S) 1-bencil-3-benciloxi-4-[(1S,2S)-1,2-di-terc-butildimetilsililoxi-2-feniletil-1-il] azetidín-2-ona



Nº Referencia **73a**

P.M.(Dalton)

631.99

Rdto (%)

93

P.Fus.(°C)

--

$[\alpha]_D^{25} = -3.4$

(C = 1, CH₂Cl₂)

Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₃₇ H ₅₃ NO ₄ Si ₂	C: 70.32	H: 8.45	N: 2.21	C: --	H: --

IR (cm ⁻¹)	1759.0(CO)
------------------------	------------

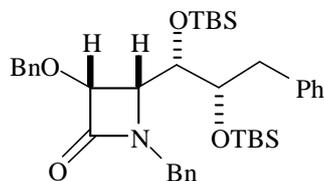
MS m/z (rel.int)	
------------------	--

¹ H-RMN (δ,ppm) CDCl ₃
7.37-7.13 (m, 15H, arom.)
4.89 (d, 1H, J=11.55 Hz)
4.76 (m, 1H)
4.71 (d, 1H, J= 11.60 Hz)
4.48 (m, 2H)
4.34 (m, 1H)
3.94 (m, 1H)
3.03 (m, 1H)
0.94 (s, 9H, OSiC(CH ₃) ₃)
0.85 (s, 9H, OSiC(CH ₃) ₃)
0.07 (s, 3H, OSiCH ₃)
-0.06 (s, 3H, OSiCH ₃)
-0.08 (s, 3H, OSiCH ₃)
-0.13 (s, 3H, OSiCH ₃)

¹³ C-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	
168.5	72.9
140.9	72.2
137.3	55.4
136.5	45.8
128.5	29.9
128.4	26.4
128.3	26.0
128.1	18.4
127.9	-4.1
127.6	-4.4
127.5	-4.6
127.2	-4.9
80.9	
75.3	

Comentario: Se siguió el procedimiento general a partir de la imina **72a** y del cloruro de ácido **60**. El crudo obtenido fue purificado por HPLC (AcOEt/hex 1:10). Aceite incoloro.

(3R,4S) 1-bencil-3-benciloxi-4-[(1S,2S)-1,2-di-terc-butildimetilsililoxi-3-fenilpropil-1-il] azetidín-2-ona



Nº Referencia **73d**

P.M.(Dalton)
646.01

Rdto (%)
84

P.Fus.(°C)
--

$[\alpha]_D^{25}$ -3.65
(C = 1, CH₂Cl₂)

Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
C ₃₈ H ₅₅ O ₄ NSi ₂	C: 70.65	H: 8.60	N: 2.17	C: --	H: --	N: --

IR (cm ⁻¹)	1759.0(CO)
------------------------	------------

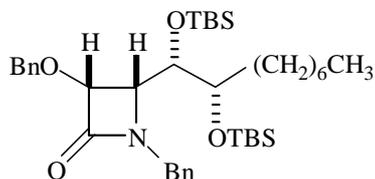
MS m/z (rel.int)	
------------------	--

¹ H-RMN (δ,ppm) CDCl ₃
7.40-6.94 (m, 15H, arom.)
5.12 (d, 1H, J=15.63 Hz)
4.97 (d, 1H, J=11.56 Hz)
4.76 (d, 1H, J=11.50 Hz)
4.64 (d, 1H, J=5.12 Hz)
4.22 (dd, 1H, J=2.00 Hz, J'=4.86 Hz)
4.14 (dd, 1H, J=2.02 Hz, J'=5.08 Hz)
3.99 (d, 1H, J=15.80 Hz)
3.76 (m, 1H)
3.07 (d, 1H, J=11.97 Hz)
2.05 (dd, 1H, J=12.75 Hz, J'=11.06 Hz)
0.99 (s, 9H, OSi(CH ₃) ₃)
0.69 (s, 9H, OSi(CH ₃) ₃)
0.11 (s, 3H, OSiCH ₃)
0.07 (s, 3H, OSiCH ₃)
-0.24 (s, 3H, OSiCH ₃)
-0.71 (s, 3H, OSiCH ₃)

¹³ C-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	
169.1	76.6
139.7	73.4
137.4	70.1
136.8	54.7
130.2	45.8
129.2	38.3
128.9	26.5
128.8	26.2
128.7	18.6
128.5	18.3
128.4	-3.9
128.0	-4.3
126.6	-4.5
81.3	-5.3

Comentario: Se siguió el procedimiento general a partir de la imina **72d** y del cloruro de ácido **60**. El crudo obtenido fue purificado por HPLC (AcOEt/Hex 1:10). Aceite incoloro.

(3R,4S) 1-bencil-3-benciloxi-4-[(1S,2S)-1,2-di-terc-butildimetilsililoxinonil-1-il] azetidín-2-ona



Nº Referencia **73e**

P.M.(Dalton)
654.08

Rdto (%)
95

P.Fus.(°C)
--

$[\alpha]_D^{25} = +2.5$
(C = 1, CH₂Cl₂)

Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₃₈ H ₆₃ O ₄ NSi ₂	C: 69.78	H: 9.70	N: 2.14	C: --	H: --

IR (cm ⁻¹)	1758.8 (CO)
------------------------	-------------

MS m/z (rel.int)	
------------------	--

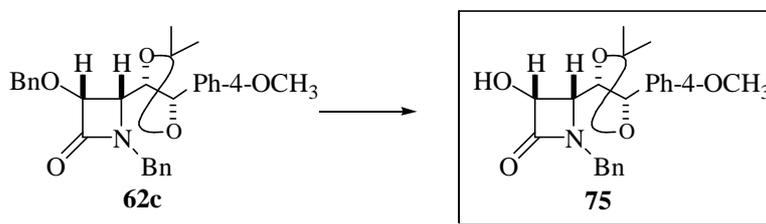
¹ H-RMN (δ,ppm) CDCl ₃
7.32-7.10 (m, 10H, arom.)
4.97 (d, 1H, J=15.75 Hz)
4.89 (d, 1H, J=11.39 Hz)
4.68 (d, 1H, J=11.39 Hz)
4.52 (d, 1H, J=5.08 Hz)
4.06 (dd, 1H, J=2.22 Hz, J'=4.60 Hz)
3.88 (d, 1H, J=15.75 Hz)
3.87 (m, 1H)
3.48 (m, 1H)
1.09 (m, 15H)
0.83 (s, 9H, OSi(CH ₃) ₃)
0.75 (s, 9H, OSi(CH ₃) ₃)
-0.01 (s, 3H, OSiCH ₃)
-0.06 (s, 3H, OSiCH ₃)
-0.07 (s, 3H, OSiCH ₃)
-0.09 (s, 3H, OSiCH ₃)

¹³ C-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	
169.4	45.8
137.6	32.4
137.1	31.5
129.2	30.2
129.0	29.8
128.9	27.0
128.7	26.6
128.4	26.4
128.0	23.3
81.3	18.6
74.9	14.8
73.4	-3.8
70.2	-3.9
55.1	-4.4

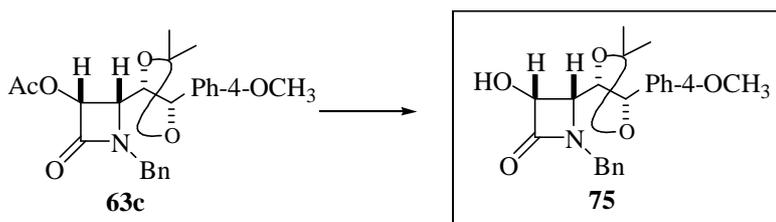
Comentario: Se siguió el procedimiento general a partir de la imina **72e** y del cloruro de ácido **60**. El crudo obtenido fue purificado por HPLC (AcOEt/Hex 1:10). Aceite incoloro.

3.1.9. Síntesis del fragmento sudoeste de la echinocandina B.

3.1.9.1. Preparación de la 3-hidroxi- β -lactama **75** a partir de la 3-benciloxiazetidín-2-ona **62c** o de la 3-acetoxiazetidín-2-ona **63c**.



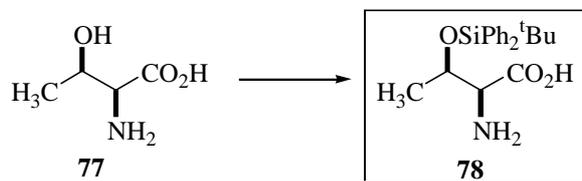
Sobre una disolución de la 3-benciloxi- β -lactama **62c** (0.47 g, 1 mmol) en metanol (10 ml), se adicionó Pd/C 10% en peso (0.47 g, 10 %). La suspensión resultante se agitó bajo atmósfera de hidrógeno, a 1 atmósfera de presión, durante 16 horas. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se filtró sobre celita y el disolvente se evaporó a presión reducida, obteniéndose un residuo que fue purificado por cromatografía en columna (eluyente AcOEt/hexano 1:2). Rendimiento: 0.35 g, 91%.



Sobre una disolución de la 3-acetoxi-azetidín-2-ona **63c** (4.25 g, 10 mmol) en una mezcla de THF/H₂O 2:1, enfriada a 0°C, se añadió sucesivamente LiOH (0.48 g, 20 mmol) y una disolución de H₂O₂ (6.1 ml, 60 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Transcurrido este tiempo, se añadió una disolución 1.5 M de Na₂S₂O₃ (33.3 ml, 50 mmol), y después se evaporó la mayoría del THF. El residuo resultante fue diluído en CH₂Cl₂ (50 ml) y se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ (2 x 100 ml). La fase orgánica fue separada y secada con MgSO₄, y la evaporación del disolvente a presión reducida condujo a la 3-hidroxi β -lactama **75** que fue purificada por cromatografía en columna (eluyente AcOEt/hexano 1:2). Rendimiento: 3.2 g, 84%.

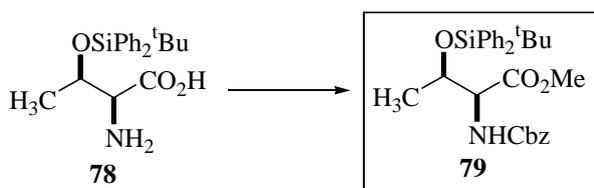
3.1.9.2. Elaboración de α -aminoácidos.

3.1.9.2.1. Sililación de la L-treonina¹⁵⁷.



Sobre una disolución de L-treonina **77** (3.57 g, 30 mmol) en acetonitrilo (50 ml), se adicionó gota a gota una disolución de cloruro de t-butildifenilsililo (11.7 ml, 45 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0-5°C y, a continuación, se añadió gota a gota 1,8-diazabicyclo[5.4.0] undec-7-eno (DBU) (6.7 ml, 44 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El sólido obtenido, se recristalizó en una mezcla metanol/acetonitrilo. Rendimiento: 7.91 g, 75%.

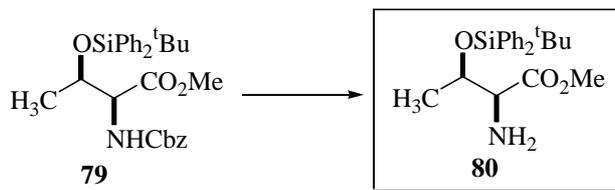
3.1.9.2.2. Protección de los grupos NH_2 y COOH .



Sobre una disolución del aminoácido **78** (3.57 g, 10 mmol) en benceno anhidro (30 ml), enfriada a 0°C, se goteó DBU (20 mmol, 3 ml) y seguidamente y a la misma temperatura, se goteó una disolución de cloroformiato de bencilo (2.14ml, 15mmol) en benceno (25 ml). Completada la adición, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Transcurrido ese tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió DBU (3 ml, 20 mmol) y una disolución de MeI (1.86 ml, 30 mmol) en C_6H_6 (15 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y, a continuación, la fase orgánica se lavó con HCl 0.1N (20 ml) y NaHCO_3 (20 ml, solución saturada). Las fases orgánicas se juntaron, se secaron sobre MgSO_4 y el disolvente se evaporó a presión reducida, tras lo cual se obtuvo **79** que fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente AcOEt/hexano 1:4). Rendimiento: 3.54 g, 70%.

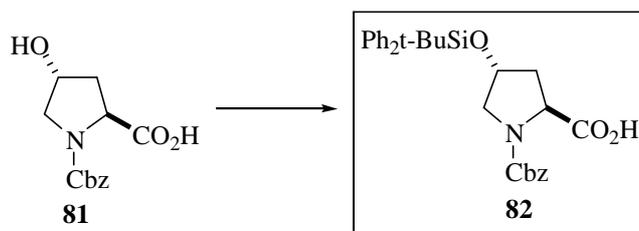
¹⁵⁷ Orsini, F.; Pellizzoni, F.; Sisti, M.; Verotta, L. *Org. Prep. Proc. Int.* **1989**, 21, 505.

3.1.9.2.3. Hidrogenación del grupo NHCbz.



Sobre una disolución del aminoácido **79** (0.505g, 1 mmol) en metanol (5 ml) se añadió Pd/C 10% en peso (0.05 g) y, a continuación, se mantuvo bajo atmósfera de hidrógeno, a 1 atmósfera de presión, durante 16 horas. Transcurrido ese tiempo la mezcla se filtró sobre celita y el disolvente se evaporó a presión reducida, dando lugar a **80** que se utilizó en la siguiente etapa sin previa purificación. Rendimiento: 0.35 g, 94%.

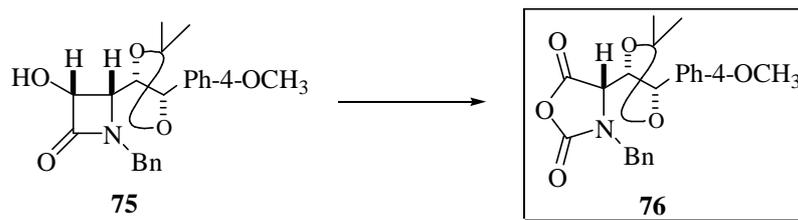
3.1.9.2.4. Sililación de la *trans*-4-hidroxi-N-Cbz-L-prolina¹⁵⁸.



Sobre una disolución de la 4-hidroxi-N-benciloxycarbonil-L-prolina **81** (1.32 g, 5 mmol) en dimetilformamida (25 ml) se añadieron sucesivamente imidazol (0.85 g, 12.5 mmol) y cloruro de t-butildifenilsililo (1.43 ml, 5.5 mmol). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación se añadió éter etílico (50 ml) y la disolución resultante se lavó con una disolución de HCl 0.1N (2 x 50 ml) y con NaCl (2 x 50 ml, solución saturada). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y la evaporación del disolvente a presión reducida condujo a **82** que fue purificado por cromatografía en columna (eluyente AcOEt/hexano 1:2). Rendimiento: 2.09 g, 83%.

¹⁵⁸ Hanessian, S.; Lavallee, P. *Can. J. Chem.* **1975**, *53*, 2975.

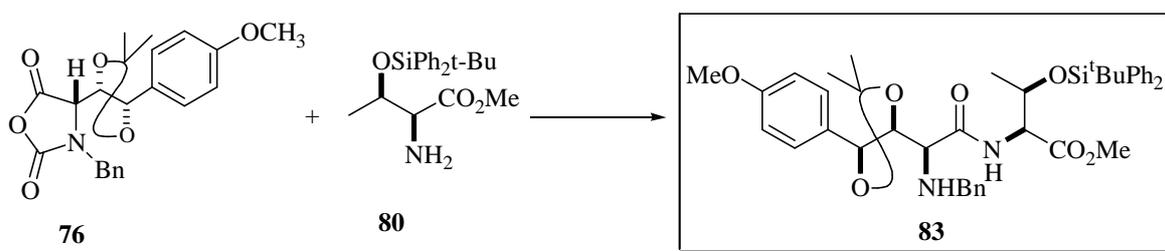
3.1.9.3. Preparación del NCA **76**¹⁵⁹.



Sobre una disolución de la 3-hidroxi- β -lactama **75** (1 mmol, 0.383 g) en diclorometano anhidro (15 ml) se adicionaron, a 0-5°C, KBr (0.1 mmol, 0.012 g), 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxil (TEMPO) (0.01 mmol, 0.002 g) y una disolución conteniendo NaOCl (4% Cl₂ activo en H₂O, 10 ml) y tampón de fosfatos (pH=7) y la mezcla fue agitada a 0°C durante 3 minutos. Transcurrido ese tiempo la fase orgánica se decantó y la acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (5 ml). El combinado de las fases orgánicas se lavó sucesivamente con una disolución de HCl al 10% (20 ml) + KI (0.25 g), Na₂S₂O₃ (disolución al 30%, 30 ml) y con H₂O (30 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, y el disolvente se evaporó a presión reducida, lo que condujo al NCA **76** que fue utilizado en la siguiente reacción sin purificar. Rendimiento: 0.39 g, 98%.

3.1.9.4. Síntesis peptídica.

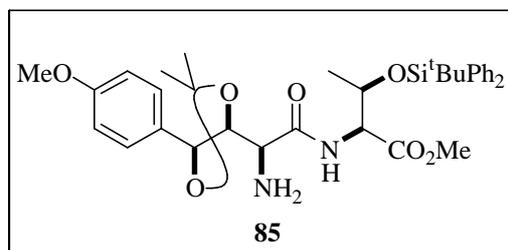
3.1.9.4.1. Reacción de acoplamiento del NCA **76** con el α -aminoácido **80**.



Sobre una disolución del NCA **76** (1 mmol, 0.397 g) en diclorometano anhidro (5 ml), se añadió la **80** (1.5 mmol, 0.485 g) disuelto en diclorometano (2 ml). La mezcla de reacción, se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Transcurrido ese tiempo se lavó con una disolución de HCl 0.1N (5 ml) y una disolución saturada de NaHCO₃ (5 ml). Las fases orgánicas se juntaron, se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida, tras lo cual se obtuvo **83** como un aceite que fue purificado por cromatografía en columna (eluyente AcOEt/hexano 1:2). Rendimiento: 0.53 g, 73%.

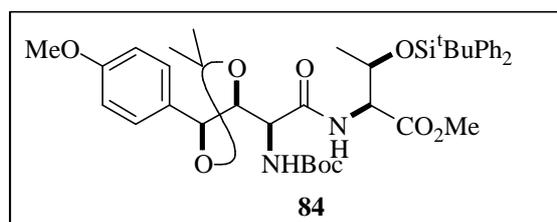
¹⁵⁹ Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Urchegui, R.; García, J. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 22, 2327.

3.1.9.4.2. Hidrogenolisis del grupo N-Cbz del dipéptido **83**.

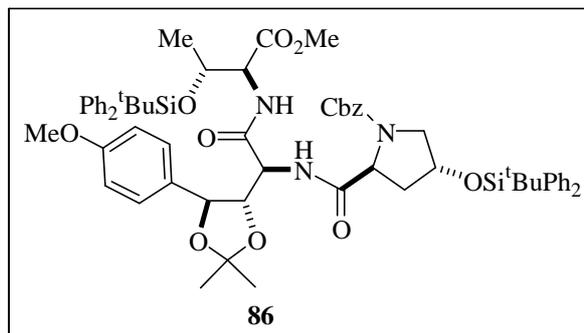


Sobre una disolución del péptido **83** (1 mmol, 0.75 g) en metanol (5 ml) se añadió Pd/C (10% en peso, 75mg) y, a continuación, se mantuvo bajo atmósfera de hidrógeno, a 1 atmósfera de presión, durante 16 horas. Transcurrido ese tiempo, la mezcla de reacción se filtró sobre celita y se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción así obtenido se utilizó en la siguiente etapa sin previa purificación. Rendimiento: 0.59 g, 92%.

3.1.9.4.3. Hidrogenolisis del dipéptido **83** y protección simultánea con el grupo *tert*-butoxicarbonilo.

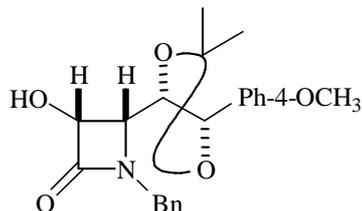


Sobre una disolución del dipéptido **83** (0.522 g, 0.72 mmol) en AcOEt (5 ml) se añadió sucesivamente dicarbonato de di-*tert*-butilo (0.327 g, 1.08 mmol) y Pd/C (10% en peso, 52 mg). La suspensión resultante se agitó bajo atmósfera de hidrógeno, a 1 atmósfera de presión, durante 24 horas y, a continuación, se filtró sobre celita. El disolvente fue eliminado por evaporación a presión reducida, obteniéndose **84**, el cual fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt/Hex 1:3). Rendimiento: 0.48 g, 92%.

3.1.9.4.4. Síntesis del fragmento sudoeste de la echinocandina B.

Sobre una disolución del dipéptido **85** (0.31 g, 0.5 mmol) en tetrahidrofurano (2.5 ml), enfriada a 0-5°C, se adicionó sucesivamente el aminoácido **82** (0.38 g, 0.75 mmol), DCC (0.20 g, 1 mmol) y HOBt (65 mg, 0.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0-5°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante otra hora adicional. La suspensión obtenida fue filtrada y el disolvente evaporado a presión reducida. El residuo obtenido fue disuelto en AcOEt (20 ml) y lavado con una disolución saturada de NaHCO₃ (20 ml), ácido cítrico 1N (20 ml), NaHCO₃ (20 ml, disolución saturada) y H₂O (20 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida obteniéndose el correspondiente tripéptido **86** que se purificó por HPLC (eluyente AcOEt/hexano 1:1). Rendimiento: 0.44 g, 80%.

(3R,4S)1-bencil-3-hidroxi-4-[(1S,2S)-1,2-dihidroxi -1,2-di-O-isopropiliden-2-(4-metoxifenil)etil-1-il] azetidín-2-ona



Nº Referencia **75**

P.M.(Dalton)
383.44

Rdto (%)
91

P.Fus.(°C)
227-229

$[\alpha]_D^{25}$ -15.1
(C = 1, CH₂Cl₂)

Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₂₂ H ₂₅ NO ₅	C: 68.91	H: 6.57	N: 3.65	C: 68.59	H: 6.13

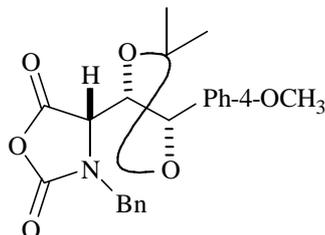
IR (cm ⁻¹)	1725.0(CO)
------------------------	------------

MS m/z (rel.int)	137, 121, 91, 70
------------------	------------------

¹ H-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	¹³ C-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	
7. 6-7.24(m, 5H, arom.)	170.1	55.9
6.85(d, 2H, J=8.93 Hz, arom.)	160.6	46.3
6.74(d, 2H, J=8.89 Hz, arom.)	135.5	28.1
5.02(d, 1H, J=15.36 Hz, N-HCH-Ph)	129.7	27.9
4.81(c, 1H, J=11.53 Hz, J'=4.94 Hz)	128.9	
4.65(d, 1H, J=9.15 Hz)	128.8	
4.19(d, 1H, J=15.38 Hz, N-HCH-Ph)	128.4	
3.91(dd, 1H, J=9.11 Hz, J'=2.15 Hz)	128.2	
3.74(s, 3H, O-CH ₃)	114.8	
3.64(c, 1H, J'=4.94 Hz, J'=2.20 Hz)	110.7	
3.04(d, 1H, J=11.57 Hz, OH)	81.5	
1.54(s, 3H, C-CH ₃)	80.5	
1.45(s, 3H, C-CH ₃)	78.0	
	56.8	

Comentario: Sólido blanco recristalizado en AcOEt/Hex.

(4S) 1-bencil-4[(1S,2S) 1,2-dihidroxi-1,2-di-O-isopropiliden-2-(4-metoxifenil)etil-1-il]oxazolidin-2,5-diona.



Nº Referencia **76**

P.M.(Dalton)
397.43

Rdto (%)
98

P.Fus.(°C)
--

$[\alpha]_D^{25}$ --
(C = 1, CH₂Cl₂)

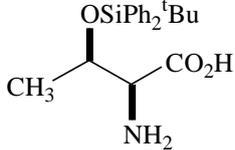
Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₂₂ H ₂₃ NO ₆	C: 66.49	H: 5.83	N: 3.52	C: --	H: --

IR (cm ⁻¹)	--
------------------------	----

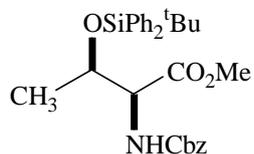
MS m/z (rel.int)	
------------------	--

¹ H-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	¹³ C-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	
7.39(m, 5H, arom.)	166.1	56.0
7.13(d, 2H, J=8.61 Hz, arom.)	160.8	47.3
6.85(d, 2H, J=8.65 Hz, arom.)	136.2	27.9
5.02(d, 1H, J=15.37 Hz, N-HCH-Ph)	135.5	27.5
4.94(m, 1H)	134.4	
4.15(m, 2H)	129.9	
4.08(d, 1H, J=15.38 Hz, N-HCH-Ph)	129.1	
3.78(s, 3H, O-CH ₃)	128.8	
1.54(s, 3H, C-CH ₃)	128.4	
1.44(s, 3H, C-CH ₃)	114.9	
	111.2	
	81.9	
	79.9	
	59.4	

Comentario: El crudo obtenido fue utilizado en la siguiente etapa sin purificación previa.

O-terc-butildifenilsilil-L-treonina		N° Referencia 78		
		P.M.(Dalton) 352.52		
		Rdto (%) 75		
		P.Fus.(°C) 186-188		
		[α] _D ²⁵ =-36.63 (C=1,CH ₂ Cl ₂)		
Formula Molecular	Análisis Elemental			
C ₂₀ H ₂₇ NO ₃ Si	Calculado (%)		Encontrado (%)	
	C: 67.19	H: 7.61	N: 3.91	C:66.95 H: 7.59 N: 3.85
IR (cm ⁻¹)	3530, 1651(CO)			
MS m/z (rel.int)				
¹ H-RMN (δ,ppm) CDCl ₃		¹³ C-RMN (δ,ppm) CDCl ₃		
7.77-7.71(m, 4H, arom.)		172.2		
7.48-7.36(m, 6H, arom.)		137.3		
4.59(m, 1H)		136.5		
3.39(d, 1H, J=1.97 Hz)		136.4		
1.04(s, 12H)		134.8		
		128.6		
		70.0		
		61.4		
		27.5		
		21.7		
		20.2		
Comentario: El crudo obtenido fue purificado por recristalización en una mezcla de metanol y acetonitrilo.				

O-terc-butildifenilsilil-N-benciloxycarbonilamino-L-treonato de metilo.



Nº Referencia **79**

P.M.(Dalton)
505.67

Rdto (%)
70

P.Fus.(°C)
--

$[\alpha]_D^{25}$ -5.92
(C = 1, CH₂Cl₂)

Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
C ₂₉ H ₃₅ NO ₅ Si	C: 68.89	H: 6.97	N: 2.77	C: --	H: --	N: --

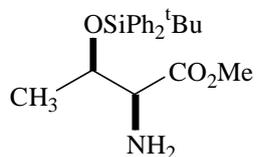
IR (cm ⁻¹)	3447.19(NH), 1754.6(CO), 1727.93(CO)
------------------------	--------------------------------------

MS m/z (rel.int)	
------------------	--

¹ H-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	¹³ C-RMN (δ,ppm) CDCl ₃
7.80-7.35(m, 15H, arom.)	171.7
5.73(d, 1H, J=9.74 Hz)	157.3
5.24(s, 2H)	136.8
4.54(m, 1H)	135.4
4.39(d, 1H, J=9.79 Hz)	133.2
3.68(s, 3H, O-CH ₃)	132.0
1.14(d, 3H, J=5.04 Hz)	127.9
1.09(s, 9H, (CH ₃) ₃)	70.6
	67.7
	60.4
	52.7
	27.3
	21.1
	19.7

Comentario: Aceite incoloro.

O-terc-butildifenilsilil-N-amino-L-treonato de metilo.

N° Referencia **80**P.M.(Dalton)
371.55Rdto (%)
94P.Fus.(°C)
--[α]_D²⁵=+3.4
(C=1,CH₂Cl₂)

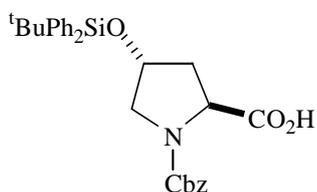
Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₂₁ H ₂₉ NO ₃ Si	C: 67.88	H: 7.87	N: 3.77	C: --	H: --

IR (cm ⁻¹)	2921.5, 2880.5, 1741.0(CO)
------------------------	----------------------------

MS m/z (rel.int)	
------------------	--

¹ H-RMN (δ ,ppm) CDCl ₃	¹³ C-RMN (δ ,ppm) CDCl ₃	
7.64-7.58(m, 4H, arom.)	173.7	27.3
7.38-7.34(m, 6H, arom.)	136.4	21.2
4.32(dc, 1H, J=2.52 Hz, J'=6.31 Hz)	136.3	19.7
3.58(s, 3H, O-CH ₃)	135.9	
3.25(d, 1H, J=2.50 Hz)	135.4	
1.82(m, 2H, NH ₂)	134.2	
1.08(d, 3H, J=6.31 Hz)	133.5	
0.99(s, 9H, tBu)	130.3	
	130.2	
	130.1	
	128.1	
	70.7	
	60.5	
	52.5	

Comentario: Aceite incoloro.

trans-4-*tert*-butildifenilsililoxi-N-benciloxycarbonil-L-prolinaN° Referencia **82**P.M.(Dalton)
503.67Rdto (%)
84P.Fus.(°C)
--[α]_D²⁵=-48.09
(C=1,CH₂Cl₂)

Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₂₉ H ₃₃ NO ₅ Si	C: 69.16	H: 6.60	N: 2.78	C: --	H: --

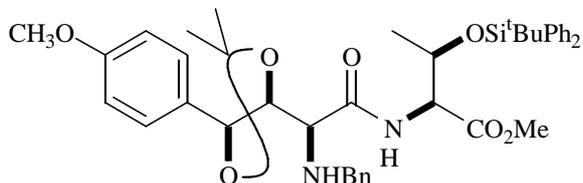
IR (cm ⁻¹)	1736.0(CO), 1693(CO)
------------------------	----------------------

MS m/z (rel.int)	
------------------	--

¹ H-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	¹³ C-RMN (δ,ppm) CDCl ₃
7.61-7.15(m, 15H, arom.)	172.0 55.8
5.15(d, 1H, J=12.78 Hz, O-HCH-Ph)	135.8 55.2(conf.)
5.06(d, 2H, Confórmeros)	132.1 39.8
4.82(d, 1H, J=12.73 Hz, O-HCH-Ph)	130.7 38.9(conf.)
4.55(t, 1H, J=7.78 Hz)	128.9 27.4
4.25(m, 1H)	128.6 19.7
3.52(m, 2H)	128.4
2.19(m, 1H)	128.3
1.99(m, 1H)	128.1
1.05(s, Conf.)	70.4(conf.)
1.03(s, Conf.)	69.6
	67.8
	59.9(conf.)
	59.6

Comentario: Aceite incoloro (mezcla de dos confórmeros).

N-[(1S,2R)-1-metoxicarbonil-2-terc-butildifenilsiloxipropil]
(S)- α -benciloxycarbonilamino- α -[(1R,2S)-1,2-dihidroxi-1,2-
di-O-isopropiliden-2-(4-metoxifenil)-1-il] butanamida



N° Referencia **83**

P.M.(Dalton)

725.0

Rdto (%)

73

P.Fus.(°C)

--

$[\alpha]_D^{25}$ -6.7

(C=1, CH₂Cl₂)

Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₄₂ H ₅₂ N ₂ O ₇ Si	C: 69.58	H: 7.23	N: 3.87	C: --	H: --

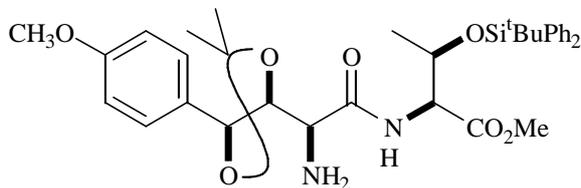
IR (cm ⁻¹)	1742.9(CO), 1676.6(CO)
------------------------	------------------------

MS m/z (rel.int)	
------------------	--

¹ H-RMN (δ , ppm) CDCl ₃	¹³ C-RMN (δ , ppm) CDCl ₃	
8.20(d, 1H, J=9.75 Hz)	172.0	109.8
7.69-7.33(m, 15H, arom.)	171.6	84.2
7.25(d, 2H, J=8.74 Hz, arom.)	160.2	80.3
6.81(d, 2H, J=8.75 Hz, arom.)	140.0	70.6
5.04(d, 1H, J=8.01 Hz)	136.3	64.1
4.48(m, 1H)	134.4	57.9
4.40(m, 1H)	133.5	55.8
4.15(m, 2H)	133.0	52.9
3.87(d, 1H, J=13.01 Hz, N-HCH-Ph)	129.5	52.7
3.75(s, 3H, O-CH ₃)	129.2	27.9
3.63(s, 3H, O-CH ₃)	129.1	27.6
3.41(d, 1H, J=5.35 Hz)	128.3	27.4
1.60(s, 3H, C-CH ₃)	128.1	20.7
1.53(s, 3H, C-CH ₃)	114.4	19.8
1.06(s, 9H, tBu)		
0.66(d, 3H, J=6.4 Hz)		

Comentario: Aceite incoloro.

N-[(1S,2R)-1-metoxicarbonil-2-terc-butildifenilsiloxipropil]
(S)- α -amino- α -[(1R,2S)-1,2-dihidroxi-1,2-di-O-isopropiliden-
2-(4-metoxifenil)-1-il] butanamida



Nº Referencia **85**

P.M.(Dalton)
634.83

Rdto (%)
92

P.Fus.(°C)
--

$[\alpha]_D^{25}$ --
(C = 1, CH₂Cl₂)

Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₃₅ H ₄₆ N ₂ O ₇ Si	C: 66.22	H: 7.30	N: 4.41	C: --	H: --

IR (cm ⁻¹)	
------------------------	--

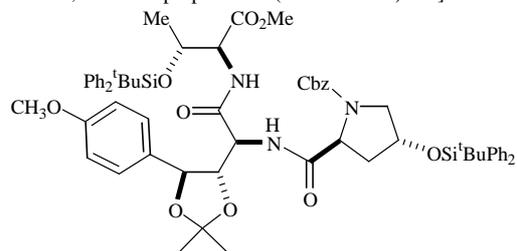
MS m/z (rel.int)	
------------------	--

¹ H-RMN (δ ,ppm) CDCl ₃	¹³ C-RMN (δ ,ppm) CDCl ₃	
7.77-6.84 (m, 14H, arom.)	173.49	80.2
4.99 (d, 1H, J= 7.83 Hz)	171.72	70.9
4.44-4.34 (m, 3H)	160.51	58.4
3.71 (m, 4H)	136.5	55.9
3.56 (s, 3H)	136.4	54.5
1.54 (m, 6H)	133.7	52.8
0.98 (s, 9H)	133.6	27.9
0.90 (d, 3H, J=6.36 Hz)	129.9	27.5
	129.8	21.2
	129.3	19.9
	128.9	
	114.8	
	109.8	
	83.4	

Comentario: El crudo obtenido se utilizó en la siguiente etapa sin purificación previa. Aceite incoloro.

<p>N-[(1S,2R)-1-metoxicarbonil-2-terc-butildifenilsiloxipropil] (S)-α-terc-butoxicarbonilamino-α-[(1R,2S)-1,2-dihidroxi-1,2-di-O-isopropiliden-2-(4-metoxifenil)-1-il] butanamida</p>		<p>Nº Referencia 84</p>				
		<p>P.M.(Dalton) 734.96</p>				
		<p>Rdto (%) 92</p>				
		<p>P.Fus.(°C) --</p>				
		<p>$[\alpha]_D^{25} = -7.9$ (C = 1, CH₂Cl₂)</p>				
Formula Molecular	Análisis Elemental					
C ₄₀ H ₅₄ N ₂ O ₉ Si	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C: 65.37	H: 7.40	N: 3.81	C: --	H: --	N: --
IR (cm ⁻¹)	1748.3(CO), 1719.9(CO), 1683.5(CO)					
MS m/z (rel.int)						
¹ H-RMN (δ ,ppm) CDCl ₃			¹³ C-RMN (δ ,ppm) CDCl ₃			
7.66-7.35(m, 12H, arom.)			171.2 79.9			
6.90(d, 2H, J=8.68 Hz, arom.)			170.5 70.8			
5.38(d, 1H, J=8.86 Hz)			160.5 58.6			
4.67(d, 1H, J=8.79 Hz)			136.4 55.9			
4.45(m, 3H)			134.2 53.1			
4.40(d, 1H, J=8.79 Hz)			133.3 52.9			
3.80(s, 3H, O-CH ₃)			129.8 30.4			
3.61(s, 3H, O-CH ₃)			129.3 28.9			
1.56(s, 3H, C-CH ₃)			129.2 27.8			
1.55(s, 3H, C-CH ₃)			128.3 27.6			
1.49(s, 9H, tBu)			128.2 27.5			
1.02(s, 9H, tBu)			114.8 21.4			
0.99(d, 3H, J=6.23 Hz)			110.0 19.9			
			82.6			
Comentario: Aceite incoloro.						

N-[(1S,2R)-1-metoxicarbonil-2-terc-butildifenilsiloxipropil] (S)- α -[trans-4-terc-butildifenilsiloxi-N-benciloxycarbonil-L-prolilamida]- α -[(1R,2S)-1,2-dihidroxi-1,2-di-O-isopropiliden-2-(4-metoxifenil)-1-il] butanamida



Nº Referencia **86**

P.M.(Dalton)
1119.49

Rdto (%)
79

P.Fus.(°C)
71-73

$[\alpha]_D^{25}$ = -8.9
(C = 1, CH₂Cl₂)

Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₆₄ H ₇₆ N ₃ O ₁₁ Si ₂	C: 68.66	H: 6.78	N: 3.75	C: 68.37	H: 6.09

IR (cm ⁻¹)	1751 (CO), 1700 (CO), 1655 (CO)
------------------------	---------------------------------

MS m/z (rel.int)	266.1, 354.2, 414.2, 517.2, 913.4, 986.4, 1062.5, 1142.5 [M+Na] ⁺
------------------	--

¹ H-RMN (δ , ppm) CDCl ₃	
7.63-7.53 (m, 8 H, arom.)	
7.42-7.22 (m, 17 H, arom.)	
7.20 (d, 2H, J=8.11 Hz, arom.)	
7.05 (d, 1H, J= 8.89 Hz, NH)	
6.75 (d, 2H, J=8.17 Hz, arom.)	
5.15 (d, 1H, J=12.21 Hz, O-HCH-Ph)	
5.05 (d, 1H, J=12.26 Hz, O-HCH-Ph)	
4.73 (d, 1H, J=7.76 Hz)	
4.59 (m, 2H)	
4.45 (m, 2H)	-1.91 (m, 1H)
4.28 (m, 2H)	-1.53 (s, 6H)
4.07 (m, 1H)	-0.99 (s, 9H, tBu)
3.62 (s, 3H, O-CH ₃)	-0.97 (s, 9H, tBu)
3.58 (s, 3H, O-CH ₃)	-0.97 (s, 3H)
3.51 (m, 1H)	
3.08 (m, 1H)	
2.14 (m, 1H)	

¹³ C-RMN (δ , ppm) CDCl ₃		
172.5	130.6	68.2
171.1	129.4	60.5
169.9	129.3	58.7
160.3	129.1	55.7
157.2	128.9	52.9
136.7	128.7	52.8
136.4	128.6	51.6
136.2	128.4	38.6
136.1	128.3	27.8
134.2	128.2	27.5
133.9	128.0	27.4
133.7	114.6	27.3
133.3	109.8	21.3
130.7	81.9	19.7
130.6	79.7	19.6
130.5	72.2	
129.5	70.6	

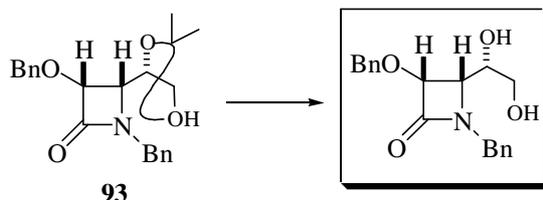
Comentario: Sólido blanco.

3.1.10. Síntesis de 4-vinil β -lactamas.

3.1.10.1. Síntesis de 4-(2-arylvinil) β -lactamas.

3.1.10.1.1. Preparación de la (3R,4S)-1-bencil-3-benciloxi-4-formilazetidín-2-ona **67**.

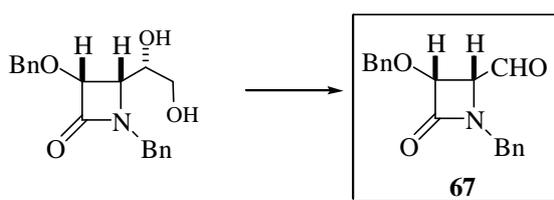
(3R,4S) 1-bencil-3-benciloxi-4-[(1S,2S)-1,2-dihidroxi-1-il]azetidín-2-ona



Procedimiento general:

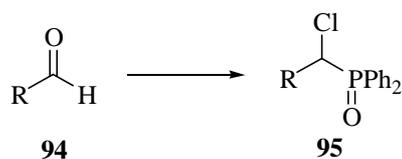
Sobre una disolución de la β -lactama **93** (3.67 g, 10 mmol) en una mezcla tetrahidrofurano/agua (60 ml, 2:1) se añadió ácido p-toluensulfónico monohidrato (0.63g, 3.3mmol). La mezcla de reacción fue agitada a reflujo durante 16 horas. Transcurrido este tiempo se añadió NaHCO_3 (solución saturada) hasta pH neutro. La fase orgánica se decantó y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (2 x 30 ml). Las fases orgánicas se juntaron, se secaron sobre MgSO_4 y el disolvente se evaporó a presión reducida, dando lugar al diol, que fue purificado por cromatografía en columna (eluyente AcOEt /hexano 1:1). Rendimiento: 2.78 g, 85%.

Preparación de la (3R,4S) 1-bencil-3-benciloxi-4-formilazetidín-2-ona **67**



Sobre una disolución de la 4-[(1S)-1,2-dihidroxi]- β -lactama (2.78 g, 8.5 mmol) en diclorometano (50 ml), se añadió NaIO_4 soportado sobre sílica gel (20 g)¹⁶⁰ y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Transcurrido ese tiempo, la mezcla de reacción se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida obteniendo el aldehído **67** que fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente AcOEt /hexano 1:3). Rendimiento: 1.84 g, 74%.

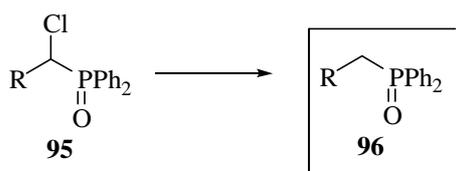
¹⁶⁰ Zhong, Y. L.; Shing, T. K. M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2622.

3.1.10.1.2. Síntesis de óxidos de bencilfosfina **96**¹⁶¹.

a R: Ph
b R: 4-CH₃Ph
c R: 4-CH₃OPh

Procedimiento general para la formación de los óxidos de α -clorobenzilfosfina **95**.

Sobre una disolución del correspondiente aldehído **94** (70 mmol) en decalina (100 ml) se adicionó clorodimetilfosfina (12.56 ml, 70 mmol) y a continuación la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. Posteriormente se enfrió a temperatura ambiente, obteniendo un precipitado blanco que fue filtrado y recristalizado en isopropanol.



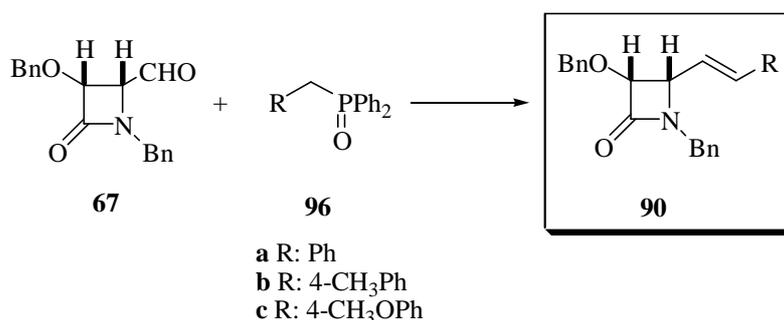
a R: Ph
b R: 4-CH₃Ph
c R: 4-CH₃OPh

Procedimiento general para la obtención de los óxidos de bencilfosfina **96**

Sobre una disolución de la α -clorobenzilfosfina correspondiente **95** (17 mmol) en dimetilsulfóxido seco (180 ml) se adicionó borohidruro sódico (1.89 g, 50 mmol) y la mezcla resultante se mantuvo en agitación a 70°C durante 12 horas. Transcurrido ese tiempo, la mezcla de reacción fue vertida sobre una disolución de HCl 3M (150 ml) previamente enfriada a 0°C. La fase orgánica se decantó, se lavó con agua (100 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida, lo que condujo al correspondiente óxido de bencilfosfina que fue purificado por cromatografía en columna (eluyente AcOEt/hexano 1:3).

¹⁶¹ Brown, K. M.; Lawrence, N. J.; Liddle, J.; Muhammad, F. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6733.

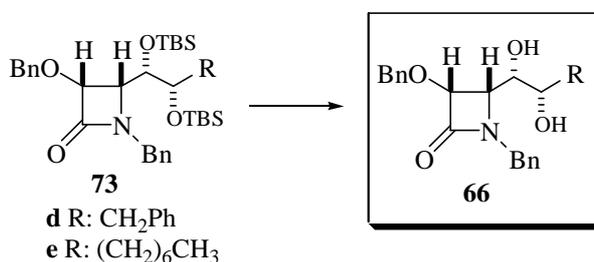
3.1.10.1.3. Síntesis de las (E)-4-(2-arylvinil) β -lactamas **90**.



Sobre una suspensión del óxido de bencilfosfina (1.5 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (3 ml), enfriada a 0°C, se añadió gota a gota una disolución 2.5M de n-BuLi (0.6 ml, 1.5 mmol en Hexano) y la mezcla fue agitada a 0°C durante 10 minutos. A continuación la mezcla de reacción se enfrió a -20°C y sobre ella se adicionó gota a gota una disolución del aldehído correspondiente (1 mmol) en tetrahidrofurano/dioxano 1:1, la mezcla de reacción se agitó a esa misma temperatura durante 16 horas. Transcurrido ese tiempo la mezcla se particionó entre agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml) y la fase orgánica se decantó y la acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Se juntaron las fases orgánicas y se secaron sobre MgSO₄, y el disolvente se evaporó a presión reducida, lo que condujo a la correspondiente 4-alquenil- β -lactama **90** que fue purificada por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente AcOEt/hexano 1:5).

3.1.10.2. Síntesis de 4-vinil- β -lactamas **66**.

3.1.10.2.1. Desililación de las β -lactamas **73**¹⁶².

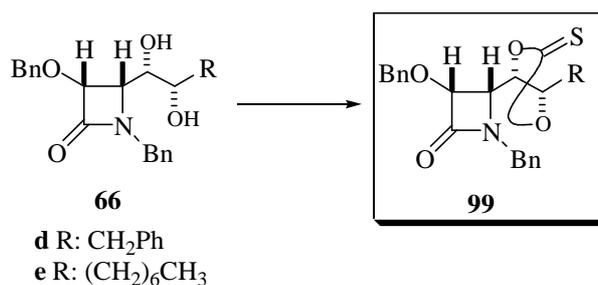


Sobre una disolución de **73** (2.7 mmol) en THF (10 ml) se adicionó una disolución 1.1M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (3.0 ml, 3.3 mmol) y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 15 minutos. Transcurrido este tiempo la mezcla de

¹⁶² Corey, E. J.; Vankateswarlu, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190.

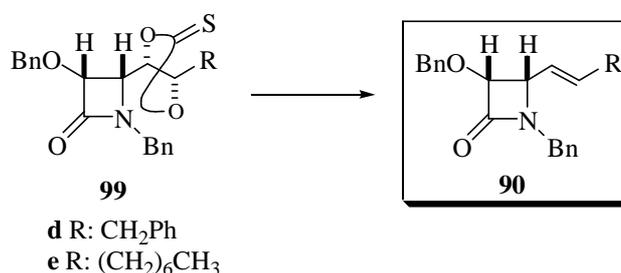
reacción fue filtrada a través de sílice gel, eluyendo con CH_2Cl_2 con el fin de eliminar las sales de amonio. La fase orgánica recolectada se secó sobre MgSO_4 y el disolvente se evaporó a presión reducida obteniéndose **66** que fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice.(AcOEt/Hex 1:2).

3.1.10.2.2. Formación de los tiocarbonatos **99**¹⁶³.



Sobre una disolución de **66** (1 mmol) en tolueno (5 ml), se adicionó una disolución de 1,1'-tiocarbonildiimidazol (g, 1 mmol) en tolueno (5 ml) y la mezcla resultante se calentó a 100°C durante 16 horas. Transcurrido ese tiempo la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y sobre ella se añadió tolueno (50 ml), y a continuación se lavó sucesivamente con una disolución de HCl 0.1N (50 ml) y NaHCO_3 (50 ml, disolución saturada). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y el disolvente se evaporó a presión reducida, obteniéndose un sólido que fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente AcOEt/hexano 1:3).

3.1.10.2.3. Pirólisis de tiocarbonatos **99** a alquenos **90**¹⁶⁴.

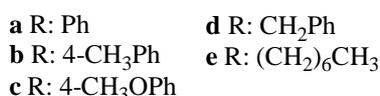
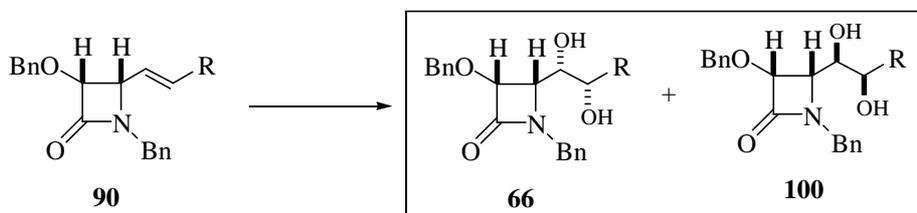


Una disolución del tiocarbonato **99** correspondiente (1 mmol) en $(\text{MeO})_3\text{P}$ (4 ml) se calentó a reflujo durante 16 horas. A continuación la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a alta presión dando lugar a la

¹⁶³ Alcaide, B.; Polanco, C.; Sierra, M. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6786.

correspondiente 4-alquenil- β -lactama **90** que fue purificada por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente AcOEt/hexano 1:5).

3.1.11. Síntesis de 4-(1,2-dihidroxiálquil)- β -lactamas vía dihidroxilación asimétrica de 4-vinil- β -lactamas.



Procedimiento general AD-mix- β ¹⁶⁵:

Sobre una mezcla de H₂O/t-BuOH 1:1 se añadió sucesivamente [K₂OsO₂(OH)₄] (1 mg, 0.01 mmol), (DHQD)₂-PHAL (7.8 mg, 0.01 mmol), K₃Fe(CN)₆ (1 g, 3 mmol), K₂CO₃ (0.42 g, 3 mmol), metanosulfonamida (0.095 g, 1 mmol) y la suspensión resultante se enfrió a 0°C, tras lo cual fue añadida la 4-alquenil- β -lactama **90a-e** correspondiente (1 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente, en agitación vigorosa, durante 18 horas. Transcurrido ese tiempo se enfrió a 0°C, se añadió Na₂SO₃ (1.5 g) y la mezcla de reacción se agitó temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación se añadió diclorometano (100 ml) y tras decantación de la fase orgánica se lavó con agua (3 x 50 ml), se secó sobre MgSO₄, y el disolvente fue evaporado a presión reducida, lo que condujo al correspondiente diol que fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente AcOEt/hexano 1:3) y posterior recristalización.

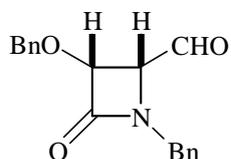
Procedimiento general con AD-mix- α :

Se siguió el mismo procedimiento general que para AD-mix- β , salvo que se utilizaron 0.05 mmol (5 mg) de [K₂OsO₂(OH)₄], 0.05 mmol (39 mg) de (DHQD)₂-PHAL y que la mezcla de reacción se mantuvo a 0°C, en agitación vigorosa, durante 18 horas.

¹⁶⁴ Corey, E.J.; Winter, R. A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2677.

¹⁶⁵ Sharpless, K. B.; Amberg W.; Bennani, Y. L.; Gerard, A.; Crispino, G. A.; Hartung, J.; Jeong, K. S.; Kwong, H. L.; Morikawa, K.; Wang, Z. M.; Xu, D.; Zhang, X. L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768.

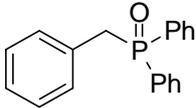
(3R,4R) 1-bencil-3-benciloxi-4-formil azetidín-2-ona

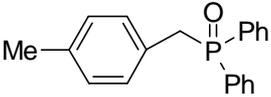
N° Referencia **67**P.M.(Dalton)
295.33Rdto (%)
74P.Fus.(°C)
114-116[α]_D²⁵=+86.5
(C=1,CH₂Cl₂)

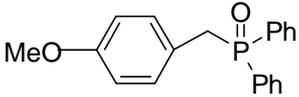
Formula Molecular	Análisis Elemental					
C ₁₈ H ₁₇ NO ₃	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C: 73.20	H: 5.80	N: 4.74	C: 73.15	H: 5.74	N: 4.70
	IR (cm ⁻¹) 1742 (CO),1712 (CO)					
MS m/z (rel.int) 295, 91						

¹ H-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	¹³ C-RMN (δ,ppm) CDCl ₃
9.33 (d, 1H, J=3.0 Hz, CHO)	198.5
7.36-7.18 (m, 10H, arom.)	165.9
4.86 (d, 1H, J=5.1 Hz, C ₃ H)	135.8
4.75 (d, 1H, J=11.70 Hz, HCHPh)	134.3
4.60 (d, 1H, J=11.70 Hz, HCHPh)	129.0
4.50 (d, 1H, J=15.00 Hz, HCHPh)	128.6
4.41 (d, 1H, J=15.00 Hz, HCHPh)	128.5
3.97 (dd, 1H, J=5.21 Hz, J'=3,0 Hz, H-4)	128.4
	128.3
	128.1
	83.4
	73.3
	63.2
	45.7

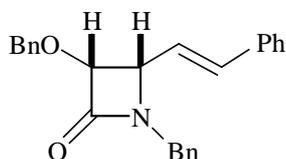
Comentario: Se siguió el procedimiento general a partir de la β-lactama **93**. El crudo obtenido fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice a baja presión (eluyente AcOEt/Hex 1:3). Sólido blanco.

óxido de bencildifenilfosfina		N° Referencia 96a				
		P.M.(Dalton) 292.31				
		Rdto (%) 47				
		P.Fus.(°C) 184-186				
		[α] _D ²⁵ -- (C=1,CH ₂ Cl ₂)				
Formula Molecular	Análisis Elemental					
C ₁₉ H ₁₇ OP	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C: 78.07	H: 5.86	N:	C: 78.35	H: 6.10	N:
IR (cm ⁻¹)	1180.6(PO)					
MS m/z (rel.int)						
¹ H-RMN (δ,ppm) CDCl ₃				¹³ C-RMN (δ,ppm) CDCl ₃		
7.68-7.08 (m, 15H, arom.)				133.4		
3.62 (d, 2H, PhCH ₂ PO(Ph) ₂ , J=13.57 Hz)				131.9		
				131.4		
				131.2		
				130.3		
				130.2		
				128.7		
				128.5		
				126.9		
				38.2(d, 1C, J _{C-P} =66.6Hz)		
Comentario: Sólido blanco.						

óxido de 4-metilfenilfosfina 		N° Referencia 96b					
		P.M.(Dalton) 306.30					
		Rdto (%) 50					
		P.Fus.(°C) 196-198					
		$[\alpha]_D^{25}$ (C = 1, CH ₂ Cl ₂)					
Formula Molecular C ₂₀ H ₁₉ OP	Análisis Elemental						
	Calculado (%)			Encontrado (%)			
	C: 78.41	H: 6.25	N:	C: 78.51	H: 6.17	N:	
IR (cm ⁻¹)							
MS m/z (rel.int)							
¹ H-RMN (δ,ppm) CDCl ₃				¹³ C-RMN (δ,ppm) CDCl ₃			
7.69-7.24 (m, 14H, arom.)				131.8			
3.60 (d, 2H, PhCH ₂ PO(Ph) ₂ , J=13.58 Hz)				131.7			
2.24 (s, 3H, PhCH ₃)				131.4			
				131.2			
				130.1			
				130.0			
				129.2			
				129.1			
				128.6			
				128.4			
				37.8(d, 1C, J _{C-P} =62.7Hz)			
				21.1			
Comentario: Sólido blanco.							

óxido de 4-metoxibencilfosfina		N° Referencia 96c				
		P.M.(Dalton) 322.33				
		Rdto (%) 40				
		P.Fus.(°C) 206-209				
		[α] _D ²⁵ --- (C = 1, CH ₂ Cl ₂)				
Formula Molecular	Análisis Elemental					
C ₂₀ H ₁₉ O ₂ P	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C: 74.52	H: 5.94	N:	C: 74.68	H: 5.99	N:
IR (cm ⁻¹)	1176.0(PO)					
MS m/z (rel.int)						
¹ H-RMN (δ,ppm) CDCl ₃			¹³ C-RMN (δ,ppm) CDCl ₃			
7.68-6.69 (m, 14H, arom.)			131.9			
3.71 (s, 3H, PhOCH ₃)			131.9			
3.56 (d, 2H, PhCH ₂ PO(Ph) ₂ , J=13.57 Hz)			131.6			
			131.5			
			131.4			
			131.3			
			128.8			
			128.5			
			114.1			
			114.0			
			55.4			
			37.2(d, 1C, J _{C-P} =67.4Hz)			
Comentario: Sólido blanco.						

(3R,4S) 1-bencil-3-benciloxi-4-(E)-estiril azetidín-2-ona

N° Referencia **90a**P.M.(Dalton)
369.46Rdto (%)
54P.Fus.(°C)
75-78[α]_D²⁵ = +88.68
(C = 1, CH₂Cl₂)

Formula Molecular C ₂₅ H ₂₃ NO ₂	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C: 81.27	H: 6.27	N: 3.79	C: 81.35	H: 6.19	N: 3.74

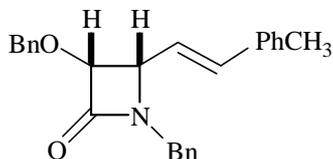
IR (cm ⁻¹)	1757.83(CO), 1646.94(C=C)
------------------------	---------------------------

MS m/z (rel.int)	
------------------	--

¹ H-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	¹³ C-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	
7.34-7.17 (m, 15H, arom.)	166.44	83.3
6.50 (d, 1H, J=15.93 Hz, CH=CH-Ph)	136.6	72.7
6.15 (dd, 1H, J=15.94, J=9.00 Hz)	136.3	60.3
4.76 (d, 1H, J=4.39 Hz, C ₃ H)	135.9	44.0
4.67 (d, 1H, J=14.67 Hz, N-HCH-Ph)	135.3	
4.63 (d, 1H, J=11.58 Hz, O-HCH-Ph)	128.6	
4.56 (d, 1H, J=11.64 Hz, O-HCH-Ph)	128.5	
4.12 (dd, 1H, J=8.97 Hz, J=4.39 Hz, C ₄ H)	128.3	
4.01 (d, 1H, J=14.67 Hz, N-HCH-Ph)	128.2	
	127.9	
	127.7	
	126.6	
	123.2	
	83.4	

Comentario: Se siguió el procedimiento general a partir de la β-lactama **67** y del óxido de bencilfosfina **96a**. Sólido blanco recristalizado en AcOEt/Hex.

(3R,4S) 1-bencil-3-benciloxi-4-(E)-(4-metilestilil) azetidín-2-ona



Nº Referencia **90b**

P.M.(Dalton)
383.49

Rdto (%)
65

P.Fus.(°C)
102-104

$[\alpha]_D^{25} = +117.5$
(C = 1, CH₂Cl₂)

Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₂₆ H ₂₅ NO ₂	C: 81.40	H: 6.57	N: 3.65	C: 81.32	H: 6.50

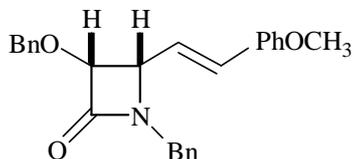
IR (cm ⁻¹)	1722.15(CO)
------------------------	-------------

MS m/z (rel.int)	
------------------	--

¹ H-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	¹³ C-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	
7.31-7.10 (m, 14H, arom.)	167.1	122.7
6.50 (d, 1H, J=15.89 Hz)	138.8	83.9
6.10 (dd, 1H, J=15.93 Hz, J'=9.21 Hz)	137.3	73.3
4.76 (d, 1H, J=4.45 Hz)	136.9	61.1
4.66 (d, 1H, J=15.01 Hz, N-HCH-Ph)	135.9	44.6
4.64 (d, 1H, J=11.43 Hz, O-HCH-Ph)	133.8	21.8
4.56 (d, 1H, J=11.50 Hz, O-HCH-Ph)	129.9	
4.11 (dd, 1H, J=4.50 Hz, J'=9.24 Hz)	129.3	
3.99 (d, 1H, J=14.93 Hz, N-HCH-Ph)	129.1	
2.34 (s, 3H, Ph-CH ₃)	128.9	
	128.8	
	128.6	
	128.3	
	127.2	

Comentario: Se siguió el procedimiento general a partir de la β-lactama **67** y del óxido de 4-metilbencilfosfina **96b**. Sólido blanco recristalizado en AcOEt/Hex.

(3R,4S) 1-bencil-3-benciloxi-4-(E)-(4-metoxiestiril) azetidina-2-ona



Nº Referencia **90c**

P.M.(Dalton)
399.49

Rdto (%)
48

P.Fus.(°C)
119-121

$[\alpha]_D^{25} = +10.5$
(C = 0.5, CH₂Cl₂)

Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₂₆ H ₂₅ NO ₃	C: 80.82	H: 6.31	N: 3.51	C: 80.78	H: 6.35

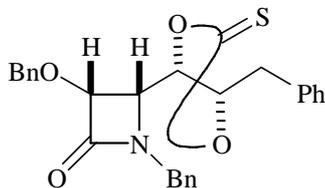
IR (cm ⁻¹)	1640.0(CO), 1728.90(CO)
------------------------	-------------------------

MS m/z (rel.int)	
------------------	--

¹ H-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	¹³ C-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	
7.35-7.19 (m, 12H, arom.)	167.1	128.5
6.87 (d, 2H, J=8.79 Hz, arom.)	160.3	121.3
6.48 (d, 1H, J=15.96 Hz)	137.3	114.6
6.05 (dd, 1H, J=15.93 Hz, J'=9.14 Hz)	136.5	83.9
4.78 (d, 1H, J*=4.40 Hz, C ₃ H)	136.0	73.3
4.70 (d, 1H, J=14.95 Hz, N-HCH-Ph)	129.6	61.2
4.67 (d, 1H, J=11.53 Hz, O-HCH-Ph)	129.4	55.9
4.57 (d, 1H, J=11.47 Hz, O-HCH-Ph)	129.3	44.6
4.14 (dd, 1H, J=4.40 Hz, J=9.15 Hz, C ₄ H)	129.2	
4.03 (d, 1H, J=15.01 Hz, N-HCH-Ph)	129.1	
3.83 (s, 3H, O-CH ₃)	129.0	
	128.9	
	128.8	
	128.8	

Comentario: Se siguió el procedimiento general a partir de la β-lactama **67** y del óxido de 4-metilbencilfosfina **96c**. Sólido blanco recristalizado en AcOEt/Hex.

(3R,4S) 1-bencil-3-benciloxi-4-[(1S,5S)-5-bencil-3-tiono-2,4-dioxolano-1-il] acetidin-2-ona



Nº Referencia **99d**

P.M.(Dalton)
459.56

Rdto (%)
89

P.Fus.(°C)
112-114

$[\alpha]_D^{25} = +7.8$
(C = 1, CH₂Cl₂)

Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₂₇ H ₂₅ O ₄ NS	C: 70.56	H: 5.48	N: 3.05 S: 6.96	C: 70.91	H: 5.18

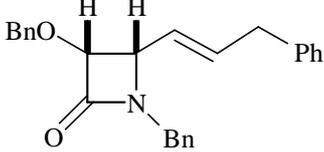
IR (cm ⁻¹)	1747.2 (CO), 1270.3 (CS)
------------------------	--------------------------

MS m/z (rel.int)	
------------------	--

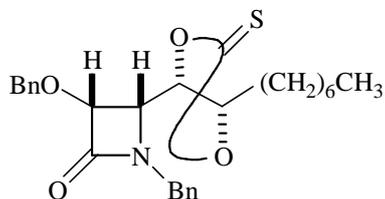
¹ H-RMN (δ,ppm) CDCl ₃
7.35-6.94 (m, 15H, arom.)
4.93 (d, 1H, J=11.02 Hz)
4.81 (d, 1H, J=14.25 Hz)
4.75 (m, 2H)
4.68 (d, 1H, J=5.27 Hz)
4.63 (d, 1H, J=11.13 Hz)
4.01 (d, 1H, J=14.32 Hz)
3.59 (dd, 1H, J=5.25 Hz, J'=9.26 Hz)
3.00 (dd, 1H, J=3.46 Hz, J'=14.80 Hz)
2.77 (dd, 1H, J=6.24 Hz, J'=14.81 Hz)

¹³ C-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	
190.4	74.0
166.7	57.1
136.5	45.8
134.8	38.9
134.1	
130.2	
129.6	
129.6	
129.3	
128.7	
128.1	
86.2	
85.0	
81.2	

Comentario: Se siguió el procedimiento general a partir de la β-lactama **66d**. Sólido blanco recristalizado en AcOEt/Hex.

(3R,4S) 1-bencil-3-benciloxi-4-(E) (3-fenil-1-propenil) azetidín-2-ona		N° Referencia 90d				
		P.M.(Dalton) 383.49				
		Rdto (%) 81				
		P.Fus.(°C) 81-83				
		[α] _D ²⁵ =+47.9 (C=1,CH ₂ Cl ₂)				
Formula Molecular	Análisis Elemental					
C ₂₆ H ₂₅ NO ₂	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C: 81.43	H: 6.57	N: 3.65	C: 81.36	H: 6.56	N: 3.70
IR (cm ⁻¹)	1731.7(CO)					
MS m/z (rel.int)						
¹ H-RMN (δ,ppm) CDCl ₃			¹³ C-RMN (δ,ppm) CDCl ₃			
7.33-7.05 (m, 15H, arom.)			167.1 126.8			
5.80 (dt, 1H, J=15.35 Hz, J'=6.80 Hz)			139.8 125.8			
5.54 (ddt, 1H, J=15.38, J'=9.03, J''=1Hz)			137.6 83.6			
4.68 (d, 1H, J=4.39 Hz)			137.4 73.1			
4.63 (d, 1H, J=11.50 Hz)			135.9 60.5			
4.59 (d, 1H, J=11.60 Hz)			129.2 44.5			
4.55 (d, 1H, J=14.65 Hz)			129.0 39.4			
4.02 (d, 1H, J=14.70 Hz)			129.0			
3.98 (dd, 1H, J=9.03 Hz, J'=4.40 Hz)			128.9			
3.34 (d, 2H, J=6.59 Hz)			128.7			
			128.6			
			128.5			
			128.3			
			128.2			
Comentario: Se siguió el procedimiento general a partir de la β-lactama 99d . Sólido blanco recristalizado en AcOEt/Hex.						

(3R,4S) 1-bencil-3-benciloxi-4-[(1S,5S)-5-heptil-3-tiono-2,4-dioxolano-1-il] acetidin-2-ona



Nº Referencia **99e**

P.M.(Dalton)
467.62

Rdto (%)
90

P.Fus.(°C)
102-104

$[\alpha]_D^{25} = +14.1$
(C = 1, CH₂Cl₂)

Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₂₇ H ₃₃ NO ₄ S	C: 69.35	H: 7.11	N: 3.00 S: 6.80	C: 69.42	H: 7.17

IR (cm ⁻¹)	1741.3 (CO), 1281.4 (CS)
------------------------	--------------------------

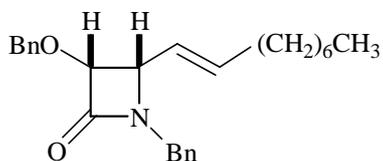
MS m/z (rel.int)	
------------------	--

¹ H-RMN (δ,ppm) CDCl ₃
7.35-7.24 (m, 10H, arom.)
4.93 (d, 1H, J=11.17 Hz)
4.85 (d, 1H, J=14.47 Hz)
4.75 (dd, 1H, J=4.20 Hz, J'=9.51 Hz)
4.67 (d, 1H, J=5.16 Hz)
4.61 (d, 1H, J=11.17 Hz)
4.46 (m, 1H)
4.14 (d, 1H, J=14.46 Hz)
3.60 (dd, 1H, J=5.27 Hz, J'=9.46 Hz)
1.67-1.10 (m, 12H)
0.86 (t, 3H, J=6.57 Hz)

¹³ C-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	
190.9	128.1
166.8	122.2
136.5	87.4
134.9	85.5
130.2	81.3
129.9	74.0
129.7	57.2
129.6	46.0
129.3	33.8
129.2	32.2
129.1	29.5
128.7	24.7
128.6	23.1
128.3	14.7

Comentario: Se siguió el procedimiento general a partir de la β-lactama **66e**. Sólido blanco recristalizado en AcOEt/Hex.

(3R,4S) 1-bencil-3-benciloxi-4-(E)-(1-nonenil) azetidín-2-ona

Nº Referencia **90e**P.M.(Dalton)
391.55Rdto (%)
74P.Fus.(°C)
51-53[α]_D²⁵=+34.0
(C=1,CH₂Cl₂)

Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₂₆ H ₃₃ NO ₂	C: 79.76	H: 8.50	N: 3.58	C: 79.34	H: 8.52

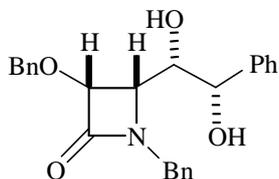
IR (cm ⁻¹)	1726.97(CO)
------------------------	-------------

MS m/z (rel.int)	
------------------	--

¹ H-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	¹³ C-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	
7.37-7.14 (m, 10H, arom.)	167.1	72.9
5.68 (dt, 1H, J=6.59 Hz, J'=15.40 Hz)	139.5	60.7
5.45 (dd, 1H, J=9.00 Hz, J'=15.45 Hz)	137.4	44.3
4.66 (d, 1H, J=4.54 Hz)	136.0	32.9
4.60 (m, 2H)	129.6	32.3
4.60 (d, 1H, J=14.91 Hz)	129.5	29.6
3.97 (d, 1H, J=15.01 Hz)	129.2	29.6
3.95 (dd, 1H, J=4.45 Hz, J'=8.90 Hz)	129.0	29.4
2.03 (m, 2H)	128.8	23.2
1.62 (m, 10H)	128.5	14.6
0.87 (t, 3H, J=6.28 Hz)	128.4	
	128.2	
	124.1	
	83.4	

Comentario: Se siguió el procedimiento general a partir de la β-lactama **99d**. Sólido blanco recristalizado en AcOEt/Hex.

(3R,4S) 1-bencil-3-benciloxi-4-[(1S,2S)-1,2-dihidroxi-2-feniletíl] azetidín-2-ona



Nº Referencia **66a**

P.M.(Dalton)
403.48

Rdto (%)
88

P.Fus.(°C)
132-134

$[\alpha]_D^{25} = +24.8$
(C = 1, CH₂Cl₂)

Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₂₅ H ₂₅ NO ₄	C: 74.42	H: 6.24	N: 3.47	C: 74.50	H: 6.35

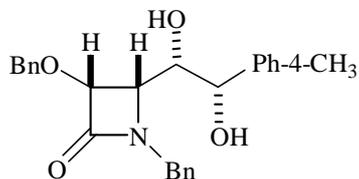
IR (cm ⁻¹)	1745.29 (CO)
------------------------	--------------

MS m/z (rel.int)	
------------------	--

¹ H-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	¹³ C-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	
7.37-7.15 (m, 15H, arom.)	168.7	74.1
4.98 (d, 1H, J=11.50 Hz, O-HCH-Ph)	137.2	73.9
4.85 (d, 1H, J=15.37 Hz, N-HCH-Ph)	136.2	57.8
4.68 (d, 1H, J=11.58 Hz, O-HCH-Ph)	129.5	45.9
4.65 (d, 1H, J=4.81 Hz)	129.4	
4.62 (d, 1H, J=5.18 Hz)	129.3	
4.27 (d, 1H, J=15.34 Hz, N-HCH-Ph)	129.0	
3.91 (t, 1H, J=4.94 Hz)	128.9	
3.65 (t, 1H, J=4.85 Hz)	128.8	
	128.5	
	128.4	
	127.4	
	81.6	
	75.5	

Comentario: Se siguió el procedimiento general a partir de la β-lactama **90a** y AD-mix-α. Sólido blanco recristalizado en AcOEt/Hex.

(3R,4S) 1-bencil-3-benciloxi-4-[(1S,2S)-1,2-dihidroxi-2-(4-metilfenil)etil] azetidín-2-ona



Nº Referencia **66b**

P.M.(Dalton)
417.5

Rdto (%)
76

P.Fus.(°C)
137-139

$[\alpha]_D^{25} = +36.1$
(C = 1, CH₂Cl₂)

Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₂₆ H ₂₇ NO ₄	C: 74.80	H: 6.52	N: 3.35	C: 74.68	H: 6.58

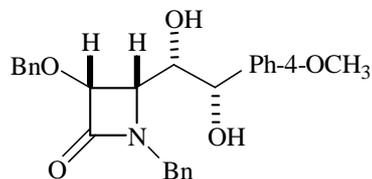
IR (cm ⁻¹)	1729.86(CO)
------------------------	-------------

MS m/z (rel.int)	
------------------	--

¹ H-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	¹³ C-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	
7.33-7.21 (m, 10H, arom.)	168.7	75.4
6.98 (d, 2H, J=8.06 Hz, arom.)	138.2	73.8
6.81 (d, 2H, J=8.03 Hz, arom.)	137.9	73.6
4.96 (d, 1H, J=11.62 Hz, O-HCH-Ph)	137.1	57.7
4.86 (d, 1H, J=15.34 Hz, N-HCH-Ph)	136.1	45.8
4.66 (d, 1H, J=11.68 Hz, O-HCH-Ph)	129.5	21.6
4.64 (d, 1H, J=4.94 Hz)	129.3	
4.58 (d, 1H, J=5.45 Hz)	129.1	
4.26 (d, 1H, J=15.28 Hz, N-HCH-Ph)	128.9	
3.89 (t, 1H, J=4.85 Hz)	128.8	
3.63 (t, 1H, J=4.76 Hz)	128.7	
2.26 (s, 3H, Ph-CH ₃)	128.2	
	126.8	
	81.4	

Comentario: Se siguió el procedimiento general a partir de la β-lactama **90b** y AD-mix-α. Sólido blanco recristalizado en AcOEt/Hex.

(3R,4S) 1-bencil-3-benciloxi-4-[(1S,2S)-1,2-dihidroxi-2-(4-metoxifenil)etil] azetidín-2-ona



Nº Referencia **66c**

P.M.(Dalton)
433.50

Rdto (%)
87

P.Fus.(°C)
227-229

$[\alpha]_D^{25}$ -15.1
(C = 1, CH₂Cl₂)

Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₂₆ H ₂₇ NO ₅	C: 72.04	H: 6.28	N: 3.23	C: 71.83	H: 5.93

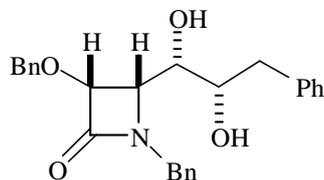
IR (cm ⁻¹)	1739.5(CO)
------------------------	------------

MS m/z (rel.int)	
------------------	--

¹ H-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	¹³ C-RMN (δ,ppm) CDCl ₃
7.30-7.14(m, 10H, arom.)	168.7
6.82(d, 2H, J=8.74 Hz, arom.)	159.7
6.67(d, 2H, J=8.83 Hz, arom.)	137.1
4.95(d, 1H, J=11.43 Hz, O-HCH-Ph)	136.1
4.87(d, 1H, J=15.38 Hz, N-HCH-Ph)	133.2
4.65(d, 1H, J=11.49 Hz, O-HCH-Ph)	129.4
4.62(d, 1H, J=4.97 Hz)	128.2
4.54(d, 1H, J=5.58 Hz)	114.3
4.20(d, 1H, J=15.38 Hz, N-HCH-Ph)	81.5
3.85(m, 1H)	75.4
3.72(s, 3H, OCH ₃)	73.9
3.60(t, 1H, J=4.76 Hz)	73.5
	57.6
	55.7

Comentario: Se siguió el procedimiento general a partir de la β-lactama **90c** y AD-mix-α. Sólido blanco recristalizado en AcOEt/Hex.

(3R,4S) 1-bencil-3-benciloxi-4-[(1S,2S)-1,2-dihidroxi-3-fenilpropil] azetidín-2-ona



Nº Referencia **66d**

P.M.(Dalton)
417.5

Rdto (%)
83

P.Fus.(°C)
158-161

$[\alpha]_D^{25} = +35.1$
(C = 1, CH₂Cl₂)

Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₂₆ H ₂₇ O ₄ N	C: 74.80	H: 6.52	N: 3.35	C: 74.69	H: 6.32

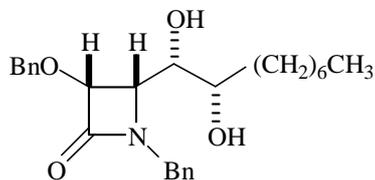
IR (cm ⁻¹)	1746.11(CO)
------------------------	-------------

MS m/z (rel.int)	
------------------	--

¹ H-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	¹³ C-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	
7.35-7.08 (m, 15H, arom.)	168.6	128.0
4.95 (d, 1H, J=11.68 Hz)	138.3	127.8
4.80 (d, 1H, J=14.83 Hz)	137.3	127.5
4.66 (d, 1H, J=6.22 Hz)	136.5	127.3
4.65 (d, 1H, J=11.52 Hz)	130.5	112.9
4.29 (d, 1H, J=14.72 Hz)	130.0	81.6
3.84 (m, 2H)	129.7	73.9
3.71 (t, 1H, J=5.47 Hz)	129.5	72.7
2.77 (m, 2H)	129.3	72.5
2.53 (d, 1H, J=5.94 Hz)	129.2	59.1
2.25 (m, 1H)	128.9	45.9
	128.9	41.2
	128.7	
	128.4	

Comentario: Se siguió el procedimiento general a partir de la β-lactama **90d** y AD-mix-α. Sólido blanco recristalizado en AcOEt/Hex.

(3R,4S) 1-bencil-3-benciloxi-4-[(1S,2S)-1,2-dihidroxi-nonil]
azetidín-2-ona



Nº Referencia **66e**

P.M.(Dalton)
425.57

Rdto (%)
90

P.Fus.(°C)
113-116

$[\alpha]_D^{25} = +33.8$
(C = 1, CH₂Cl₂)

Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₂₆ H ₃₅ O ₄ N	C: 73.38	H: 8.29	N: 3.29	C: 73.44	H: 8.30

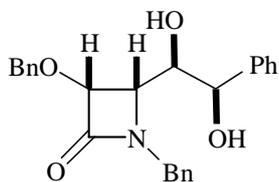
IR (cm ⁻¹)	1746.25(CO)
------------------------	-------------

MS m/z (rel.int)	
------------------	--

¹ H-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	¹³ C-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	
7.28-7.16 (m, 10H, arom.)	168.7	43.4
4.94 (d, 1H, J=11.57 Hz)	137.2	32.4
4.77 (d, 1H, J=15.01 Hz)	136.2	29.8
4.63 (d, 1H, J=11.70 Hz)	129.5	26.1
4.61 (d, 1H, J=4.72 Hz)	129.3	23.2
4.20 (d, 1H, J=15.02 Hz)	128.7	14.7
3.65 (m, 2H)	128.5	
3.50 (m, 1H)	128.2	
2.59 (m, 1H, OH)	81.6	
2.28 (m, 1H, OH)	73.8	
1.22 (m, 12H)	73.5	
0.82 (t, 3H, J=6.45 Hz)	71.9	
	58.6	
	45.9	

Comentario: Se siguió el procedimiento general a partir de la β-lactama **90e** y AD-mix-α. Sólido blanco disgregado en Et₂O.

(3R,4S) 1-bencil-3-benciloxi-4-[(1R,2R)-1,2-dihidroxi-2-feniletil] azetidín-2-ona



Nº Referencia **100a**

P.M.(Dalton)
403.48

Rdto (%)
85

P.Fus.(°C)
76-79

$[\alpha]_D^{25} = +122.4$
(C = 1, CH₂Cl₂)

Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₂₅ H ₂₅ NO ₄	C: 74.42	H: 6.24	N: 3.47	C: 74.55	H: 6.38

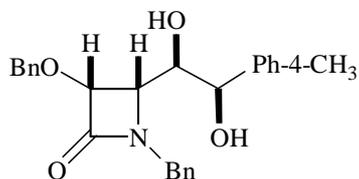
IR (cm ⁻¹)	1734.68(CO)
------------------------	-------------

MS m/z (rel.int)	
------------------	--

¹ H-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	¹³ C-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	
7.39-7.04 (m, 15H, arom.)	167.8	74.8
4.98 (d, 1H, J=11.54 Hz, O-HCH-Ph)	140.8	73.9
4.75 (d, 1H, J=11.53 Hz, O-HCH-Ph)	136.7	57.6
4.68 (d, 1H, J=4.94 Hz)	135.7	45.3
4.61 (d, 1H, J=6.00 Hz)	129.4	
4.55 (d, 1H, J=15.23 Hz, N-HCH-Ph)	129.2	
4.18 (d, 1H, J=15.20 Hz, N-HCH-Ph)	129.0	
3.87 (t, 1H, J=5.14 Hz)	128.9	
3.45 (t, 1H, J=4.62 Hz)	128.8	
	128.5	
	128.4	
	126.9	
	82.0	
	74.9	

Comentario: Se siguió el procedimiento general a partir de la β-lactama **90a** y AD-mix-β. Sólido blanco recristalizado en AcOEt/Hex.

(3R,4S) 1-bencil-3-benciloxi-4-[(1R,2R)-1,2-dihidroxi-2-(4-metilfenil)etil] azetidín-2-ona



Nº Referencia **100b**

P.M.(Dalton)
417.50

Rdto (%)
80

P.Fus.(°C)
--

$[\alpha]_D^{25} = +127.2$
(C = 1, CH₂Cl₂)

Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₂₆ H ₂₇ NO ₄	C: 74.80	H: 6.52	N: 3.35	C: --	H: --

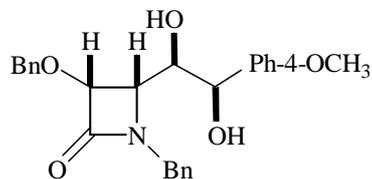
IR (cm ⁻¹)	1728.9(CO)
------------------------	------------

MS m/z (rel.int)	
------------------	--

¹ H-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	¹³ C-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	
7.34-7.13 (m, 10H, arom.)	167.82	126.9
7.03 (d, 2H, J=8.10 Hz, arom.)	138.4	82.1
6.93 (d, 2H, J=8.07 Hz, arom.)	137.7	74.9
5.02 (d, 1H, J=11.53 Hz, O-HCH-Ph)	136.7	74.1
4.72 (d, 1H, J=11.68 Hz, O-HCH-Ph)	135.8	57.5
4.66 (d, 1H, J=4.94 Hz, C ₃ H)	129.8	45.3
4.55 (m, 2H)	129.6	21.7
4.17 (d, 1H, J=15.05 Hz, N-HCH-Ph)	129.4	
3.81 (m, 1H)	129.3	
3.44 (t, 1H, J=4.6 Hz)	129.1	
3.10 (d, 2H, J=8.38 Hz)	128.9	
2,27 (s, 3H, Ph-CH ₃)	128.8	
	128.7	
	128.5	

Comentario: Se siguió el procedimiento general a partir de la β-lactama **90b** y AD-mix-β. Aceite incoloro.

(3R,4S) 1-bencil-3-benciloxi-4-[(1R,2R)-1,2-dihidroxi-2-(4-metoxifenil)etil] azetidín-2-ona



Nº Referencia **100c**

P.M.(Dalton)
433.50

Rdto (%)
75

P.Fus.(°C)
70-72

$[\alpha]_D^{25} = +107.3$
(C = 1, CH₂Cl₂)

Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₂₆ H ₂₇ NO ₅	C: 72.04	H: 6.28	N: 3.23	C: 72.15	H: 6.36

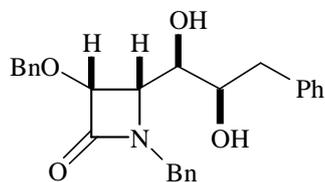
IR (cm ⁻¹)	1737.52(CO)
------------------------	-------------

MS m/z (rel.int)	
------------------	--

¹ H-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	¹³ C-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	
7.31-7.10 (m, 10H, arom.)	167.9	128.1
6.93 (d, 2H, J=8.65 Hz, arom.)	159.7	114.3
6.68 (d, 2H, J=8.69 Hz, arom.)	136.7	81.9
4.89 (d, 1H, J=11.72 Hz, O-HCH-Ph)	135.6	74.6
4.65 (d, 1H, J=11.68 Hz, O-HCH-Ph)	132.8	74.4
4.57 (d, 1H, J=4.88 Hz, C ₃ H)	129.3	73.8
4.53 (d, 1H, J=5.92 Hz)	129.1	57.6
4.50 (d, 1H, J=15.23 Hz, N-HCH-Ph)	128.9	55.7
4.11 (d, 1H, J=15.19 Hz, N-HCH-Ph)	128.8	45.1
3.79 (m, 1H)	128.7	
3.66 (s, 3H, O-CH ₃)	128.6	
3.38 (t, 1H, J=4.66 Hz)	128.4	
	128.4	
	128.3	

Comentario: Se siguió el procedimiento general a partir de la β-lactama **90c** y AD-mix-β. Sólido blanco recristalizado en AcOEt/Hex.

(3R,4S) 1-bencil-3-benciloxi-4-[(1R,2R)-1,2-dihidroxi-3-fenilpropil] azetidín-2-ona



Nº Referencia **100d**

P.M.(Dalton)
417.5

Rdto (%)
86

P.Fus.(°C)
132-135

$[\alpha]_D^{25} = +75.6$
(C = 1, CH₂Cl₂)

Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₂₆ H ₂₇ O ₄ N	C: 74.80	H: 6.52	N: 3.35	C: 74.80	H: 6.38

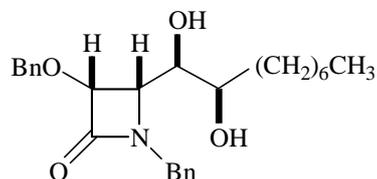
IR (cm ⁻¹)	1736.53(CO)
------------------------	-------------

MS m/z (rel.int)	
------------------	--

¹ H-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	¹³ C-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	
7.35-6.99 (m, 15H, arom.)	168.2	74.0
4.97 (d, 1H, J=11.52 Hz)	138.4	73.3
4.75 (d, 1H, J=11.23 Hz)	136.9	72.3
4.71 (d, 1H, J=3.74 Hz)	136.2	58.6
4,52 (d, 1H, J=15.29 Hz)	129.9	45.7
4.21 (d, 1H, J=15.38 Hz)	129.6	40.8
3.70 (m, 3H)	129.4	
2.95 (m, 1H, OH)	129.2	
2.81 (dd, 1H, J=6.62 Hz, J'=13.80 Hz)	129.1	
2.68 (dd, 1H, J=6.62 Hz, J'=13.71 Hz)	128.9	
2.23 (m, 1H, OH)	128.7	
	128.5	
	127.2	
	82.2	

Comentario: Se siguió el procedimiento general a partir de la β-lactama **90d** y AD-mix-β. Sólido blanco recristalizado en Et₂O.

(3R,4S) 1-bencil-3-benciloxi-4-[(1R,2R)-1,2-dihydroxinonil] azetidín-2-ona



Nº Referencia **100e**

P.M.(Dalton)
425.57

Rdto (%)
89

P.Fus.(°C)
88-89

$[\alpha]_D^{25} = +54.8$
(C = 1, CH₂Cl₂)

Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₂₆ H ₃₅ O ₄ N	C: 73.38	H: 8.29	N: 3.29	C: 73.42	H: 8.29

IR (cm ⁻¹)	1728.18(CO)
------------------------	-------------

MS m/z (rel.int)	
------------------	--

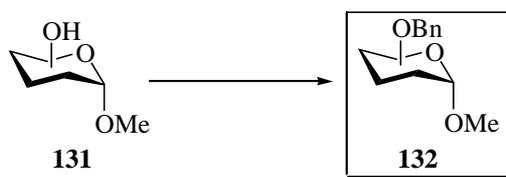
¹ H-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	¹³ C-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	
7.34-7.22 (m, 10H, arom.)	168.2	58.2
5.00 (d, 1H, J=11.58 Hz)	136.8	45.6
4.75 (d, 1H, J=11.40 Hz)	136.1	34.4
4.73 (d, 1H, J=4.91 Hz)	129.6	32.4
4.58 (d, 1H, J=15.38 Hz)	129.4	30.1
4.25 (d, 1H, J=15.25 Hz)	129.1	29.8
3.77 (t, 1H, J=5.52 Hz)	128.9	26.1
3.68 (dd, 1H, J=3.30 Hz, J'=6.05 Hz)	128.8	23.3
3.42 (m, 1H)	128.6	14.8
2.64 (m, 2H)	128.4	
1.31 (m, 12H)	82.3	
0.86 (t, 3H, J=6.43 Hz)	74.1	
	73.1	
	72.4	

Comentario: Se siguió el procedimiento general a partir de la β-lactama **90e** y AD-mix-β. Sólido blanco recristalizado en AcOEt/Hex.

3.2. Parte experimental Capítulo II.

3.2.1. Preparación de 2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-glicopiranosidos de metilo.....	202
3.2.2. Preparación de los 1-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-glicopiranosil)-2-propenos.....	203
3.2.3. Síntesis de 3-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-glicopiranosil)-1-propanoles.....	207
3.2.4. Síntesis de 3-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-glicopiranosil) propanales.....	211
3.2.5. Preparación de las α -amido sulfonas glicólicas 136 y 137	212
3.2.6. Preparación de la metilcetona 37	218
3.2.7. Reacción de tipo Mannich.....	224
3.2.7.1. Reacción entre el enolato lítico de 37 y las iminas derivadas de 136 y 137	224
3.2.7.2. Reacción entre CH ₃ CO ₂ CH ₃ y las iminas derivadas de 136	226
3.2.8. Desililación de los aductos de Mannich 139 y 140 con TBAF.....	226
3.2.9. Escisión de los aductos 141 con CAN.....	231
3.2.10. Preparación de (S)-3-benciloxicarbonilamino-5-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-glicopiranosil) pentanoatos de metilo.....	232
3.2.11. Síntesis del (1R)-2-endo-[(S)-3-amino-5-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-galactopiranosil) pentanoil]-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ol.....	237
3.2.12. Correlación entre el aducto NH-Cbz 139a y el aducto NH-Boc 140a	239
3.2.13. Síntesis del (1R)-2-endo-[(S)-3-N-benzoil-3-amino-5-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-glucopiranosil) pentanoil]-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1] heptan-2-ol 155	239
3.2.14. Síntesis del ácido (S)-3-N-benzoil-3-amino-5-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-glucopiranosil) pentanoico.....	240
3.2.15. Síntesis peptídica de derivados de C-glicoaminoácidos.....	243
3.2.15.1. Acoplamiento peptídico con EDC.....	243
3.2.15.2. Escisión oxidativa del auxiliar quiral con CAN.....	243
3.2.15.3. Preparación de los ésteres metílicos.....	244
3.2.15.4. Hidrogenación exhaustiva del dipéptido 151	244

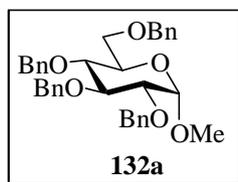
3.2.1. Preparación de 2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-glicopiranosidos de metilo.



Procedimiento general¹⁶⁶:

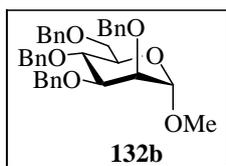
Sobre una mezcla de reacción compuesta por α -D-glicopiranosido de metilo **131** (25.7 mmol, 5 g), KOH (25 g, 445 mmol, 1737 mol%) y dioxano seco (destilado tras reflujo sobre Na/Benzofenona) (30 ml) calentada a reflujo, se añadió gota a gota BnCl recién destilado (31.8 ml, 1080 mol%). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 30 minutos y a continuación la mayor parte del dioxano fue destilado lentamente. Tras enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y añadir 150 ml de H₂O, la mezcla se extrajo con Et₂O (3 x 150 ml) y la fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y el disolvente fue evaporado a presión reducida, obteniéndose el producto **132** que fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt/Hex 1:10).

2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-glucopiranosido de metilo

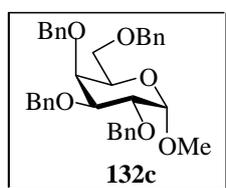


Se siguió el procedimiento general partiendo del α -D-glucopiranosido de metilo **131a** (5 g, 25.7 mmol). Rendimiento: 11.4 g, 80%.

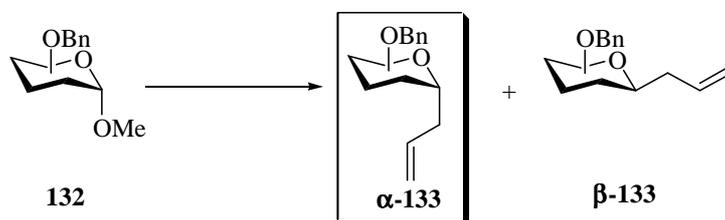
¹⁶⁶ (a) Perrine, T. D.; Glaudemans, C. P. J.; Nees, R. K.; Kyle, J.; Fletcher, H. G. *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 664. (b) Tate, M. E.; Bishop, C. T. *Can. J. Chem.* **1963**, 41, 1801. (c) Glaudemans, C. P. J.; Fletcher, H. G., Jr. in *Methods in Carbohydrate Chemistry* **1972**, 6, 373.

2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-manopiranosido de metilo

Se siguió el procedimiento general partiendo del α -D-manopiranosido de metilo **131b** (5 g, 25.7 mmol). Rendimiento: 12.68 g, 89%.

2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-galactopiranosido de metilo

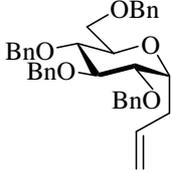
Se siguió el procedimiento general partiendo del metil α -D-galactopiranosido de metilo **131c** (5 g, 25.7 mmol). Rendimiento: 11.68 g, 82%.

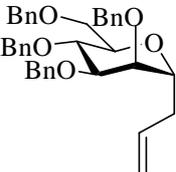
3.2.2. Preparación de los 1-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-glicopiranosil)-2-propenos.

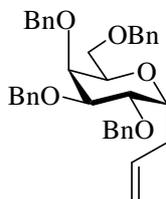
Procedimiento general¹⁶⁷:

Sobre una disolución del correspondiente 2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-glicopiranosido de metilo **132** (11.7 mmol, 6.5 g) y aliltrimetilsilano (36 mmol, 5.8 ml) en CH_3CN seco (60 ml) enfriada a -50°C , se añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (12.8 mmol, 2.49 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, y transcurrido ese tiempo se añadió Et_2O (200 ml). La fase orgánica se lavó sucesivamente con NaHCO_3 (75 ml) y NH_4Cl (75 ml), se secó sobre MgSO_4 y se evaporó el disolvente bajo presión reducida, obteniéndose en todos los casos una mezcla de **α -133**/ **β -133** en torno a una proporción de 95:5. El isómero mayoritario **α -133** fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt/Hex 1:5).

¹⁶⁷ Gaertzen, O.; Misske, A. M.; Wolbers, P.; Hoffman, H. M. R. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6359.

1-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-glucopiranosil)-2-propeno		N° Referencia α-133a				
		P.M.(Dalton) 564.72				
		Rdto (%) 84				
		P.Fus.(°C) 58-60				
		[α] _D ²⁵ =+40.8 (C =1,CH ₂ Cl ₂)				
Formula Molecular C ₃₇ H ₄₀ O ₅	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C: 78.69	H: 7.14	N:	C: 78.59	H: 7.13	N:
IR (cm ⁻¹)	1640.0(C=C)					
MS m/z (rel.int)						
¹ H-RMN (δ ,ppm) CDCl ₃			¹³ C-RMN (δ ,ppm) CDCl ₃			
7.44-7.17 (m, 20H, arom.)			138.9 75.2			
5.94 (m, 1H, CH ₂ CHCH ₂)			138.4 73.9			
5.19-4.50 (10H, CH ₂ Ph)			138.3 73.6			
4.22-4.15 (m, 1H)			134.9 73.2			
3.88-3.65 (m, 6H)			129.4 71.3			
2.60-2.48 (m, 2H, CHCH ₂)			128.9 69.1			
			128.5 29.9			
			128.0			
			127.7			
			117.0			
			82.5			
			80.2			
			78.3			
			75.5			
Comentario: Sólido blanco recristalizado en AcOEt/Hex.						

1-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-manopiranosil)-2-propeno		Nº Referencia α-133b		
		P.M.(Dalton) 564.72		
		Rdto (%) 75		
		P.Fus.(°C) --		
		[α] _D ²⁵ +3.3 (C =1,CH ₂ Cl ₂)		
Formula Molecular	Análisis Elemental			
C ₃₇ H ₄₀ O ₅	Calculado (%)		Encontrado (%)	
	C: 78.69	H: 7.14	N:	C: -- H: -- N:
IR (cm ⁻¹)	1640.0(C=C), 1091.6(COC Broad peak)			
MS m/z (rel.int)				
¹ H-RMN (δ ,ppm) CDCl ₃		¹³ C-RMN (δ ,ppm) CDCl ₃		
7.40-7.23 (m, 20H, arom.)		138.3	127.5	34.6
5.80 (m, 1H)		138.2	127.0	
5.05 (m, 2H)		138.1	126.9	
4.74 (d, 1H, J=11.31 Hz, OCH ₂ Ph)		134.3	117.2	
4.55 (m, 7H, OCH ₂ Ph)		128.9	76.8	
4.08 (m, 1H)		128.8	75.1	
3.70 (m, 6H)		128.7	74.8	
2.38 (m, 2H, CH ₂ CH=CH ₂)		128.3	73.8	
		128.3	73.6	
		128.2	73.2	
		127.9	72.3	
		127.8	72.0	
		127.7	71.5	
		127.6	69.0	
Comentario: Aceite incoloro.				

1-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-galactopiranosil)-2-propenoN° Referencia **α -133c**P.M.(Dalton)
564.72Rdto (%)
78P.Fus.(°C)
-- $[\alpha]_D^{25} = +55.7$
(C = 1, CH₂Cl₂)

Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₃₇ H ₄₀ O ₅	C: 78.69	H: 7.14	N:	C: --	H: --

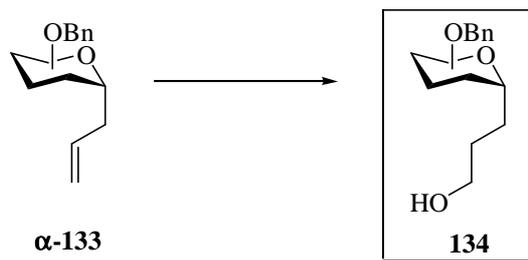
IR (cm ⁻¹)	1640.72(C=C), 1100.0(COC)
------------------------	---------------------------

MS m/z (rel.int)	
------------------	--

¹ H-RMN (δ ,ppm) CDCl ₃	¹³ C-RMN (δ ,ppm) CDCl ₃	
7.28-7.23 (m, 20H, arom.)	139.3	74.8
5.77-5.69 (m, 1H, CH=CH ₂)	139.2	73.8
5.06-4.98 (m, 2H, CH=CH ₂)	139.0	73.7
4.68-4.45 (m, 8H, CH ₂ Ph)	135.8	73.6
4.03-3.63 (m, 7H)	128.7	73.2
2.43-2.30 (m, 2H, CH-CH ₂ -CH=CH ₂)	128.6	72.9
	128.5	71.5
	128.4	67.9
	128.2	32.9
	128.2	
	128.1	
	117.4	
	77.2	
	75.0	

Comentario: Aceite incoloro.

3.2.3. Síntesis de 3-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-glicopiranosil)-1-propanoles.



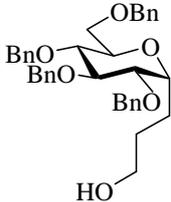
Método A (con BSM).

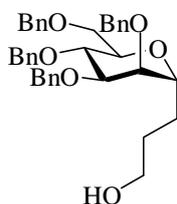
Sobre una disolución del alqueno α -133a-c correspondiente (9 mmol, 5.1 g) en THF (20 ml) enfriada a 0°C se adicionó $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (9.9 mmol, 0.93 ml) y a continuación la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación se añadió sucesivamente EtOH (3 ml, 95 mmol), NaOH 3N (1 ml) y tras enfriar la mezcla a 0°C, se añadió gota a gota H_2O_2 (1 ml, 35% solución en H_2O). La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora, tras lo cual fue vertida en un recipiente conteniendo H_2O y Hielo (40 ml). La fase orgánica se decantó y se extrajo con AcOEt (3 x 100 ml), se lavó con una disolución saturada de NaCl (100 ml) y se secó sobre MgSO_4 . La posterior evaporación del disolvente a presión reducida dio lugar al producto **134** en forma de un aceite que fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt/Hex 1:1).

Método B (con 9-BBN)¹⁶⁸.

Sobre una disolución del alqueno α -133a-c correspondiente (8.9 mmol, 5 g) en THF (20 ml), enfriada a 0°C se adicionó gota a gota 9-BBN (0.5M en tetrahidrofurano) (9.8 mmol, 19.60 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 65°C durante 16 horas. A continuación se enfrió a 0°C y sobre ella se añadieron sucesivamente EtOH (3 ml, 95 mmol), NaOH 3N (0.33 equiv., 3 ml), y una solución de H_2O_2 en H_2O al 30% (3 ml). La mezcla resultante de fue agitada a 55°C durante 1 hora, tras lo cual se añadió Et_2O (150 ml), H_2O (70 ml), y K_2CO_3 (5 g). La fase orgánica se decantó, se lavó con Et_2O (3 x 150 ml) y se secó sobre MgSO_4 . El disolvente fue evaporado a presión reducida obteniéndose **134** que fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt/Hex 1:1).

¹⁶⁸ Brown, H. C.; Knights, E. F.; Scouten, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 7765.

3-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-glucopiranosil) propanol		N° Referencia 134a				
		P.M.(Dalton) 528.7				
		Rdto (%) 82				
		P.Fus.(°C) 88-90				
		[α] _D ²⁵ =+38.7 (C =1,CH ₂ Cl ₂)				
Formula Molecular C ₃₇ H ₄₂ O ₆	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C: 76.3	H: 7.26	N:	C: 76.6	H: 7.49	N:
IR (cm ⁻¹)	3282.30(OH)					
MS m/z (rel.int)						
¹ H-RMN (δ ,ppm) CDCl ₃ 7.34-7.16 (m, 20H, arom.) 4.96 (d, 1H, J=10.98 Hz, CH ₂ Ph) 4.85 (d, 1H, J=10.70 Hz, CH ₂ Ph) 4.84 (d, 1H, J=10.98 Hz, CH ₂ Ph) 4.74 (d, 1H, J=11.66 Hz, CH ₂ Ph) 4.66 (d, 1H, J=11.67 Hz, CH ₂ Ph) 4.63 (d, 1H, J=12.21 Hz, CH ₂ Ph) 4.53 (d, 1H, J=12.22 Hz, CH ₂ Ph) 4.51 (d, 1H, J=10.84 Hz, CH ₂ Ph) 4.07 (m, 1H, anomérico) 3.75 (m, 8H) 1.73 (m, 4H, CH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ OH)			¹³ C-RMN (δ ,ppm) CDCl ₃ 138.7 73.1 138.3 71.1 138.2 69.1 137.9 62.3 127.9 29.1 127.8 21.0 127.6 82.4 80.2 78.2 75.5 75.1 74.3 73.5			
Comentario: Se siguió el procedimiento general (Método B) partiendo del 1-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-glucopiranosil)-2-propeno α-133a (5 g, 8.9 mmol). Sólido blanco recrystalizado en AcOEt/Hex.						

3-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-manopiranosil) propanolN° Referencia **134b**P.M.(Dalton)
582.73Rdto (%)
87P.Fus.(°C)
50-52 $[\alpha]_D^{25} = -2.1$
(C = 1, CH₂Cl₂)

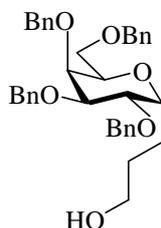
Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₃₇ H ₄₂ O ₆	C: 76.26	H: 7.26	N:	C: 76.48	H: 7.32

IR (cm ⁻¹)	3436.0(OH), 1094.7(COC, Broad peak)
------------------------	-------------------------------------

MS m/z (rel.int)	
------------------	--

¹ H-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	¹³ C-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	
7.37-7.22 (m, 20H, arom.)	138.9	75.6
4.70 (d, 1H, J=11.39 Hz, CH ₂ Ph)	138.8	74.2
4.60 (m, 7H, CH ₂ Ph)	130.0	74.1
4.03 (m, 1H)	129.3	73.9
3.91 (m, 1H)	129.0	73.4
3.71 (m, 7H)	128.6	72.8
2.00 (m, 1H, OH)	128.5	72.2
1.69 (m, 4H, CH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ OH)	128.5	69.7
	128.4	62.9
	128.3	30.1
	128.3	26.9
	128.2	
	77.5	
	76.9	

Comentario: Se siguió el procedimiento general (Método B) partiendo del 1-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-manopiranosil)-2-propeno **α -133b** (5 g, 8.9 mmol). Sólido blanco recristalizado en AcOEt/Hex.

3-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-galactopiranosil) propanolN° Referencia **134c**P.M.(Dalton)
582.7Rdto (%)
78P.Fus.(°C)
--[α]_D²⁵ = +50.1
(C = 1, CH₂Cl₂)

Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₃₇ H ₄₂ O ₆	C: 76.30	H: 7.26	N:	C: --	H: --

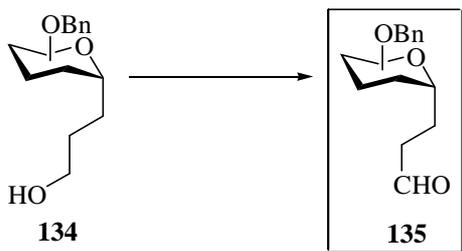
IR (cm ⁻¹)	3444.9(OH), 1104.9(CO) Broad peak.
------------------------	------------------------------------

MS m/z (rel.int)	
------------------	--

¹ H-RMN (δ ,ppm) CDCl ₃	¹³ C-RMN (δ ,ppm) CDCl ₃	
7.30-7.23 (m, 20H, arom.)	138.7	77.0
4.70 (d, 1H, J=11.54Hz)	138.5	74.5
4.67 (d, 1H, J=11.97Hz)	138.4	73.4
4.61 (d, 1H, J=11.54Hz)	138.3	73.3
4.53 (d, 1H, J=11.97Hz)	128.4	73.1
4.50-4.42 (m, 4H)	128.4	72.2
4.00-3.53 (m, 9H)	128.2	71.9
1.74-1.56 (m, 4H, CH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ OH)	128.0	67.9
	127.9	62.4
	127.8	29.8
	127.7	23.6
	127.6	
	127.6	
	77.1	

Comentario: Se siguió el procedimiento general (Método B) partiendo del 1-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-galactopiranosil)-2-propeno **α -133c** (5 g, 8.9 mmol). Aceite incoloro.

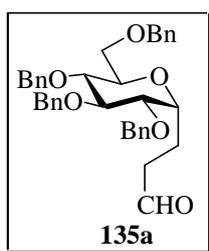
3.2.4. Síntesis de 3-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-glicopiranosil) propanales.



Procedimiento general¹⁶⁹:

Sobre una suspensión de trifosgeno (3.5 mmol, 1.1 g) en CH_2Cl_2 (30 ml) a -78°C y en atmósfera de N_2 , se añadió gota a gota DMSO (60 mmol, 4.3 ml) y se agitó a -78°C . Transcurridos 15 minutos se adicionó sobre la mezcla una disolución del alcohol **134** (10 mmol, 5.8 g) en CH_2Cl_2 (10 ml) y se agitó durante 15 minutos a -78°C . A continuación se adiciono gota a gota una disolución de Et_3N (70 mmol, 10 ml) en diclorometano (10 ml), impidiendo que la temperatura sobrepasara los -70°C . Terminada la adición, la suspensión resultante se agitó a -78°C durante 5 minutos y a continuación se dejó a 0°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (75 ml), se lavó con HCl 1N (4 x 50 ml) y con una disolución saturada de NaCl (100 ml). La fase orgánica resultante se secó sobre MgSO_4 y el disolvente se evaporó a presión reducida, obteniéndose **135** que fue utilizado en la siguiente reacción sin previa purificación.

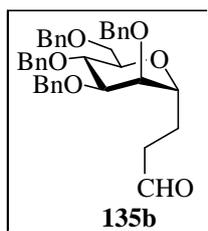
3-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-glicopiranosil) propanal



Se siguió el procedimiento general partiendo del 3-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-glicopiranosil) propanol **134a** (5.2 g, 9 mmol). Rendimiento: 4.8 g, 92%.

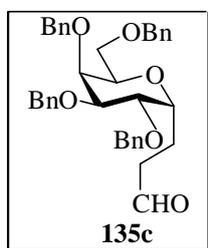
¹⁶⁹ Palomo, C.; Cossío, F. P.; Ontoria, J.; Odriozola, J. M. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5948.

3-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-manopiranosil) propanal



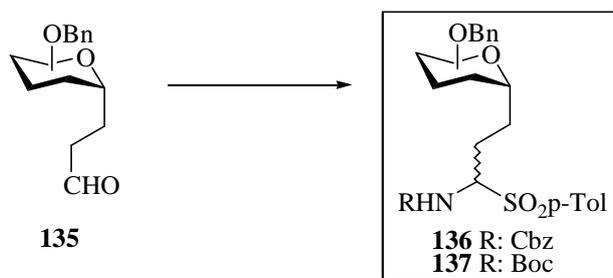
Se siguió el procedimiento general partiendo del 3-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-manopiranosil) propanol **134b** (5.8 g, 10 mmol). Rendimiento: 5.5 g, 95%.

3-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-galactopiranosil) propanal



Se siguió el procedimiento general partiendo del 3-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-galactopiranosil) propanol **135c** (5.8 g, 10 mmol). Rendimiento: 5.62 g, 97%.

3.2.5. Preparación de las α -amido sulfonas glicólicas **136** y **137**.



Método A¹⁷⁰.

En un matraz de 25 ml provisto de refrigerante, se añadieron sucesivamente carbamato de bencilo (5 mmol, 0.75 g), H₂O (5 ml), ácido fórmico (1 ml), p-toluensulfonato de sodio (2.1 g, 6 mmol) y finalmente el aldehído **135** (4.5 mmol, 2.6 g) disuelto en MeOH (2 ml). La mezcla se calentó a 70°C durante 5 horas y 16 horas adicionales a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo se añadió CH₂Cl₂ (25 ml) se decantó y se lavó la fase orgánica con

¹⁷⁰ Pearson, W. H.; Lindbeck, A. C.; Kampf, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2622.

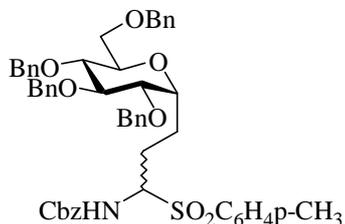
NaHCO₃ (25 ml) y se secó sobre MgSO₄. El disolvente fue evaporado a presión reducida, obteniéndose **136** ó **137**.

Metodo B¹⁷¹.

Sobre una disolución del carbamato correspondiente (5 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadieron sucesivamente H₂O (5 ml), p-toluensulfonato de sodio (1.9 g, 5.5 mmol), el aldehído correspondiente **135** (5 mmol) disuelto en THF (2 ml) y ácido fórmico (2 ml) y la mezcla turbia resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación se añadió a la mezcla diclorometano (25 ml) y se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ (2 x 15 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y el disolvente fue evaporado a presión reducida.

¹⁷¹ Petrini, M.; Mecozzi, T. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8970.

1-Benciloxicarbonilamino-3-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-glucopiranosil) propil sulfonato de p-tolilo



Nº Referencia **136a**

P.M.(Dalton)
870.07

Rdto (%)
62

P.Fus.(°C)
113-116

$[\alpha]_D^{25}$ ---
(C = 1, CH₂Cl₂)

Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₅₂ H ₅₅ NO ₉ S	C: 71.78	H: 6.37	N: 1.61 S: 3.68	C: 71.89	H: 6.48

IR (cm ⁻¹)	
------------------------	--

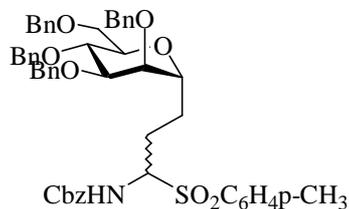
MS m/z (rel.int)	
------------------	--

¹ H-RMN (δ,ppm) CDCl ₃
7.70-7.10 (m, 29H, arom.)
5.64 (d, 1H, J=10.57 Hz)
4.66 (m, 10H)
3.94 (m, 1H)
3.61 (m, 7H)
2.37 (s, 3H)
1.90-1.73 (m, 4H)

¹³ C-RMN (δ,ppm) CDCl ₃

Comentario: Se siguió el procedimiento general (Método B) partiendo del 3-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-glucopiranosil) propanal **135a** (2.9 g, 5 mmol). Sólido blanco recristalizado en Et₂O/Hex.. Mezcla de diastereómeros 1:1.

1-Benciloxycarbonilamino-3-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-manopiranosil) propil sulfonato de p-tolilo



Nº Referencia **136b**

P.M.(Dalton)
870.07

Rdto (%)
53

P.Fus.(°C)
--

$[\alpha]_D^{25}$ = --
(C = 1, CH₂Cl₂)

Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₅₂ H ₅₅ NO ₉ S	C: 70.39	H: 6.37	N: 1.67 S: 3.83	C: --	H: --

IR (cm ⁻¹)	
------------------------	--

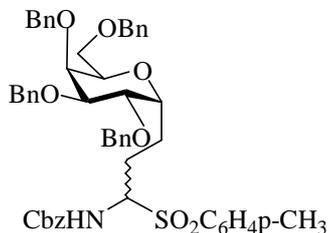
MS m/z (rel.int)	
------------------	--

¹ H-RMN (δ,ppm) CDCl ₃
7.75-7.24 (m, 29H, arom.)
5.52 (d, 1H, J=10.67 Hz, NH _{diastereómero1})
5.41 (d, 1H, J=10.67 Hz, NH _{diastereómero2})
4.98-4.49 (m, 10H)
3.98-3.51 (m, 8H)
2.43 (s, 3H)
1.88-1.68 (m, 4H)

¹³ C-RMN (δ,ppm) CDCl ₃			
155.1	128.1	73.4	25.9
155.0	128.0	73.5	23.3
144.9	127.9	73.2	23.1
138.3	127.8	73.1	21.8
138.1	127.8	72.4	
138.0	127.7	72.3	
135.8	127.6	71.6	
133.7	76.2	71.5	
133.6	76.0	71.3	
129.7	75.8	71.0	
129.3	74.7	68.8	
128.5	74.5	68.4	
128.5	73.7	67.2	
128.3	73.6	26.5	

Comentario: Se siguió el procedimiento general (Método B) partiendo del 3-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-manopiranosil) propanal **135b** (2.9 g, 5 mmol). Purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente AcOEt/Hex 1:3). Aceite. Mezcla de diastereómeros 1:1.

1-Benciloxycarbonilamino-3-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-galactopiranosil) propil sulfonato de p-tolilo



Nº Referencia **136c**

P.M.(Dalton)
870.07

Rdto (%)
58

P.Fus.(°C)
--

$[\alpha]_D^{25}$ --
(C = 1, CH₂Cl₂)

Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₅₂ H ₅₅ NO ₉ S	C: 70.39	H: 6.37	N: 1.67 S: 3.83	C: --	H: --

IR (cm ⁻¹)	
------------------------	--

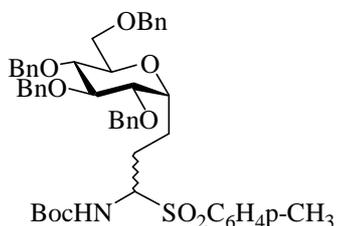
MS m/z (rel.int)	
------------------	--

¹ H-RMN (δ, ppm) CDCl ₃
7.75-7.24 (m, 29H, arom.)
5.66 (d, 1H, J=10.67 Hz, NH _{diastereoisómero1})
5.48 (d, 1H, J=10.67 Hz, NH _{diastereoisómero2})
5.06 (s, 2H)
4.90-4.39 (m, 8H)
3.95-3.55 (m, 8H)
2.36 (s, 3H)
1.92-1.69 (m, 4H)

¹³ C-RMN (δ, ppm) CDCl ₃		
155.3	77.8	23.3
144.9	77.4	21.8
138.7	76.9	
138.6	76.9	
138.3	73.4	
133.9	73.3	
129.8	73.2	
129.5	72.3	
128.5	72.1	
128.3	71.4	
128.2	68.0	
128.1	67.2	
127.9	66.9	
127.8	24.1	

Comentario: Se siguió el procedimiento general (Método B) partiendo del 3-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-galactopiranosil) propanal **135c** (2.9 g, 5 mmol). Purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice básica (eluyente AcOEt/Hex 1:3). Aceite. Mezcla de diastereómeros 1:1.

1-terc-butoxicarbonilamino-3-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-glucopiranosil) propil sulfonato de p-tolilo



Nº Referencia **137a**

P.M.(Dalton)
836.05

Rdto (%)
55

P.Fus.(°C)
106-108

$[\alpha]_D^{25}$ ---
(C = 1, CH₂Cl₂)

Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₄₉ H ₅₇ NO ₉ S	C: 70.39	H: 6.87	N: 1.67 S: 3.83	C: 70.51	H: 6.86

IR (cm ⁻¹)	
------------------------	--

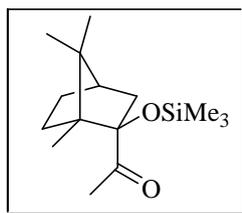
MS m/z (rel.int)	
------------------	--

¹ H-RMN (δ,ppm) CDCl ₃
7.78-7.12 (m, 24H, arom.)
5.02 (m, 1H, NH)
4.75 (m, 8H)
4.08 (m, 1H)
3.58 (m, 7H)
2.41 (s, 3H)
1.90 (m, 4H)
1.23 (s, 9H)

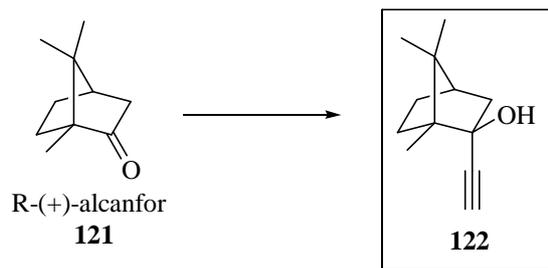
¹³ C-RMN (δ,ppm) CDCl ₃			
153.9	128.0	73.7	23.7
153.9	127.8	73.6	22.4
144.9	127.7	73.4	21.7
138.8	82.3	73.0	21.3
138.3	80.9	72.8	20.7
138.2	80.8	71.4	
138.1	80.0	71.3	
138.0	79.7	70.9	
133.9	78.0	70.4	
129.8	77.9	69.0	
129.5	75.6	68.7	
128.6	75.2	28.3	
128.5	75.0	28.1	
128.1	74.3	27.8	

Comentario: Se siguió el procedimiento general (Método B) partiendo del 3-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-glucopiranosil) propanal **135a** (2.9 g, 5 mmol). Sólido blanco recristalizado en Et₂O/Hex.. Mezcla de diastereómeros 1:1.

3.2.6. Preparación de la metilcetona **37**.

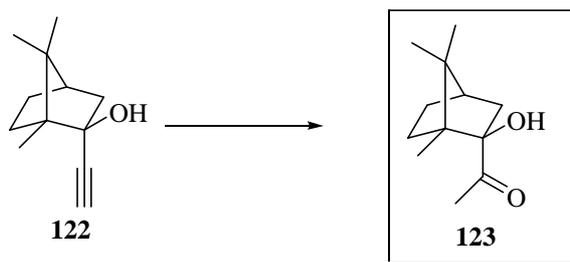
**37**

(1R)-2-endo-etinil-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ol. (endo-2-etinilisoborneol)¹⁷².

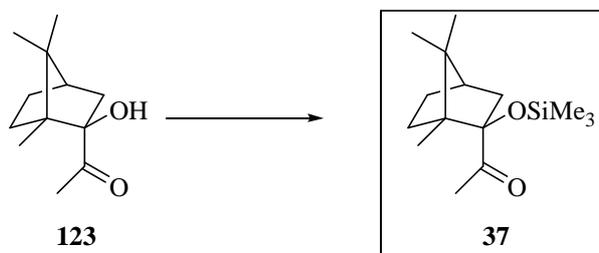


En un matraz de tres bocas previamente flameado bajo corriente de nitrógeno se añadieron THF (400 ml) y tras enfriarlo a -78°C , n-butillitio (2.5M en hexano, 100 ml, 250 mmol). Sobre la disolución amarilla resultante se borboteó acetileno, convenientemente secado y purificado haciéndose pasar por una tranpa de H_2SO_4 y un desecador de KOH, durante 45 minutos, manteniendo la temperatura de la mezcla por debajo de -70°C . Sobre la disolución transparente e incolora resultante se adicionó (1R)-(+)-alcanfor **121** (15.23 g, 100 mmol) a -78°C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Seguidamente se adicionó HCl 1M (100 ml) muy lentamente, y la mezcla se dejó en agitación durante 1 hora, al cabo de la cual el disolvente fue evaporado a presión reducida. Sobre el residuo resultante, se adiciono diclorometano (200 ml) y tras decantar la fase orgánica, ésta se lavó con HCl 1M (50 ml). Las fases acuosas fueron combinadas, y el combinado se extrajo con diclorometano (150 ml), se juntaron todas las fases orgánicas y el combinado fue lavado con una disolución saturada de NaHCO_3 (2 x 100 ml), secado sobre MgSO_4 , y el disolvente fue evaporado a presión reducida, obteniéndose una mezcla 97:3 *endo:exo* de los correspondientes etinilcarbinoles. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt/Hex 1:10, como eluyente), obteniéndose únicamente el isómero *endo* **122** como un sólido blanco. Rendimiento: 16.0 g, 90%.

¹⁷² Midland, M. M.; McLoughlin, J. I.; Werley, R. T. *Org. Synth. Coll.* **1993**, 8, 391.

(1R)-2-endo-acetil-1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]heptan-2-ol.(endo-2-acetilisoborneol)¹⁷³.

Se disolvió óxido de mercurio rojo (0.55 g) en una mezcla compuesta por ácido sulfúrico concentrado (0.87 ml), agua (22 ml) y acetona (110 ml). La mezcla fue calentada a 60°C y una disolución de *endo*-etinilisoborneol **122** (7.4 g, 41.42 mmol) en acetona (550 ml) fue goteada durante 1.5 horas a esa temperatura. Tras mantener la mezcla en agitación 15 minutos a 60°C, se permitió que alcanzara la temperatura ambiente. Seguidamente se adicionó una solución saturada de NaHCO₃ (100 ml) se agitó durante 1 hora y el disolvente se evaporó a presión reducida. El sirupo obtenido se disolvió en diclorometano (100 ml) y tras decantar la fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (50 ml). Finalmente la fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y el disolvente fue evaporado a presión reducida. El crudo se purificó mediante recristalización en hexano. Rendimiento: 6.91 g, 85%.

(1R)-2-endo-acetil-2-*exo*-trimetilsililoxi-1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]heptano¹⁷⁴.

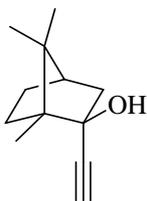
Sobre una mezcla de 2-acetilisoborneol **123** (1.96 g, 10 mmol) y 3-trimetilsilil-2-oxazolidinona TMSO (2.32 ml, 15 mmol) en diclorometano (25 ml), se adicionó ácido trifluorometanosulfónico (ácido triflico) (2 gotas) bajo atmósfera de nitrógeno, pudiendo observarse rápidamente la aparición de un precipitado correspondiente a la 2-oxazolidinona, junto con un calentamiento de la reacción. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora, transcurrida la cual se añadió diclorometano (25 ml) y la disolución resultante se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (2 x 15 ml). Posterior-

¹⁷³ Gardner, W. S.; Mikulec, R. A. *Org. Synth. Coll.* **1963**, 4, 13.

mente, la fase orgánica fue secada con MgSO_4 , se filtró y el disolvente fue evaporado a presión reducida. Al residuo aceitoso obtenido se le añadió hexano (15 ml) y el sólido blanco resultante fue filtrado y lavado con más hexano (15 ml). El disolvente fue evaporado nuevamente y el crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt/Hex 1:10, como eluyente), obteniéndose el producto **37** como un sólido blanco. Rendimiento: 2.68 g, 99%.

¹⁷⁴ Aizpurúa, J. M.; Palomo, C.; Palomo, A. L. *Can. J. Chem.* **1984**, *62*, 336.

(1R)-2-endo-etinil-1,7,7-trimetilbicyclo [2.2.1]heptan-2-ol

N° Referencia **122**P.M.(Dalton)
178.3Rdto (%)
90P.Fus.(°C)
55-58[α]_D²⁵=+16.0
(C=1,CH₂Cl₂)

Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₁₂ H ₁₈ O	C: 80.83	H: 10.20	N:	C: 81.02	H: 10.23

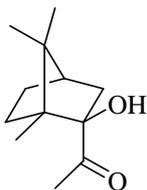
IR (cm ⁻¹)	3490 (OH)
------------------------	-----------

MS m/z (rel.int)	55(2), 67(21), 79(4), 91(8), 95(100), 115(7), 135(3), 145(6)
------------------	--

¹ H-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	¹³ C-RMN (δ,ppm) CDCl ₃
2.43 (s, 1H, CH)	88.0
2.25-2.14 (m, 1H, HCH)	77.8
2.03 (m, 1H, OH)	71.5
1.93-1.85 (m, 1H, HCH)	53.4
1.81 (m, 1H, CH)	48.1
1.76-1.58 (m, 2H, CH ₂)	47.9
1.51-1.34 (m, 1H, HCH)	45.3
1.16-1.06 (m, 1H, HCH)	32.4
1.02 (s, 3H, CH ₃ C)	26.9
0.92 (s, 3H, CH ₃ C)	21.4
0.84 (s, 3H, CH ₃ C)	21.0
	10.2

Comentario: Sólido blanco recristalizado en hexano.

(1R)-2-endo-acetil-1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]heptan-2-ol

N° Referencia **123**P.M.(Dalton)
196.32Rdto (%)
85P.Fus.(°C)
94-95[α]_D²⁵ = -65.6
(C = 1, CH₂Cl₂)

Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₁₂ H ₂₀ O ₂	C: 73.41	H: 10.29	N:	C: 73.06	H: 10.32

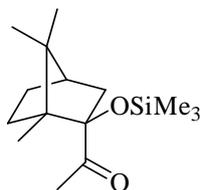
IR (cm ⁻¹)	3421 (OH), 1690 (CO)
------------------------	----------------------

MS m/z (rel.int)	67(23), 95(100), 109(38), 135(45), 153(83), 179(52), 196(4), 197(23)
------------------	--

¹ H-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	¹³ C-RMN (δ,ppm) CDCl ₃
2.65 (s, 1H, OH)	211.8
2.29-2.14 (m, 1H, HCH)	87.4
2.25 (s, 3H, CH ₃ CO)	52.1
1.90-1.81 (m, 2H, CH ₂)	50.3
1.74-1.65 (m, 1H, HCH)	45.0
1.49-1.34 (m, 1H, HCH)	40.9
1.27-1.15 (m, 1H, HCH)	30.1
1.08 (s, 3H, CH ₃ C)	27.6
1.03-0.95 (m, 1H, HCH)	26.4
0.92 (s, 3H, CH ₃ C)	20.8
0.83 (s, 3H, CH ₃ C)	20.3
	10.5

Comentario: Sólido blanco recristalizado en hexano.

(1R)-endo-acetil-2-exo-trimetilsililoxi-1,7,7-trimetilbicyclo
[2.2.1] heptano



Nº Referencia **37**

P.M.(Dalton)
268.52

Rdto (%)
99

P.Fus.(°C)
38

$[\alpha]_D^{25} = -24.9$
(C = 1, CH₂Cl₂)

Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₁₅ H ₂₈ SiO ₂	C: 67.09	H: 10.53	N:	C: 66.75	H: 10.56

IR (cm ⁻¹)	1708 (CO)
------------------------	-----------

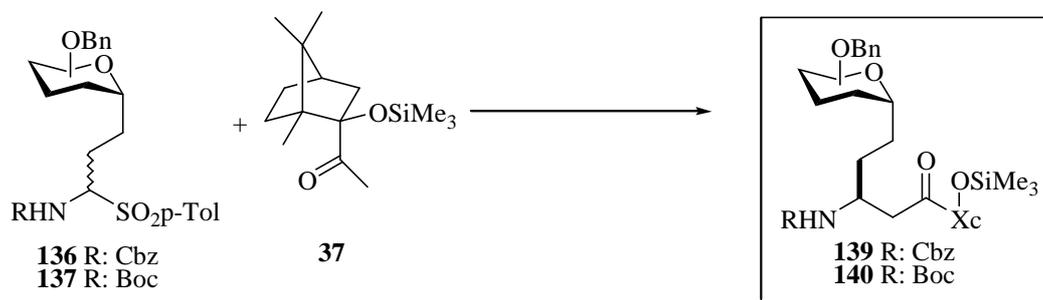
MS m/z (rel.int)	73(45), 93(36), 107(37), 117(15), 169(33), 225(100), 253(2), 268(2)
------------------	---

¹ H-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	¹³ C-RMN (δ,ppm) CDCl ₃
2.51-2.45 (m, 1H, ciclo)	209.3
2.15 (s, 3H, CH ₃ CO)	90.7
1.77-1.69 (m, 2H, ciclo)	51.6
1.57 (m, 1H, ciclo)	50.9
1.40-1.26 (m, 1H, ciclo)	45.3
1.11-1.05 (m, 1H, ciclo)	39.7
1.03 (s, 3H, CH ₃ C)	30.1
0.98 (s, 3H, CH ₃ C)	26.9
0.80 (s, 3H, CH ₃ C)	25.8
0.76-0.08 (m, 1H, ciclo)	21.0
0.06 (s, 9H, (CH ₃) ₃ Si)	20.3
	11.4
	1.7

Comentario: Sólido blanco.

3.2.7. Reacción de tipo Mannich.

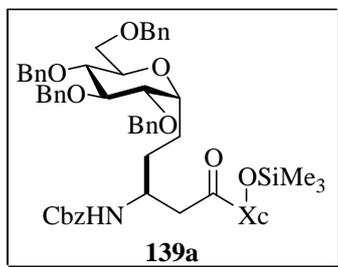
3.2.7.1. Reacción entre el enolato lítico de **37** y las iminas derivadas de **136** y **137**.



Procedimiento general:

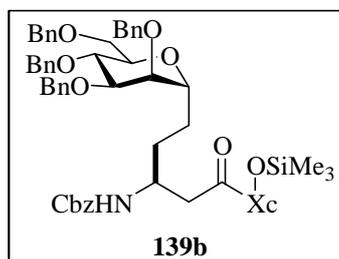
Sobre una disolución de diisopropilamina (5.2 mmol, 0.74 ml) en THF seco (15 ml) enfriada a -78°C bajo atmósfera de nitrógeno se goteó n-BuLi (2.5 M en Hexano, 5.2 mmol, 2.1 ml). Después de agitar durante 30 minutos a la misma temperatura se goteó una solución de trimetilsilil acetilisorneol **37** (3 equiv., 3.42 mmol, 0.94 g) en THF (2 ml). La mezcla resultante se dejó agitando durante 1 hora a -78°C y a continuación se goteó una disolución preenfriada a -78°C de la sulfona **136** ó **137** (1 equiv., 1.14 mmol) en THF (3 ml). La mezcla se agitó a esa misma temperatura durante 25 minutos, después de los cuales se adicionó una disolución saturada de NH_4Cl (20 ml). Tras permitir que el sistema alcanzara la temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 50 ml), el combinado orgánico se secó sobre MgSO_4 y se evaporó el disolvente bajo presión reducida, obteniéndose un aceite que fue purificado mediante cromatografía en gel de sílice (AcOEt/Hex 1:10).

(1R)-2-endo-[(S)-3-benciloxycarbonilamino-5-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-glucopiranosil)pentanoil]-2-exo-trimetilsililloxi-1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]heptano



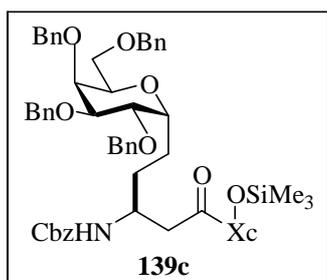
Se siguió el procedimiento general partiendo de la sulfona **136a** (1 g, 1.14 mmol). Rendimiento: 0.85 g, 78%.

(1R)-2-endo-[(S)-3-benciloxycarbonilamino-5-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-manopiranosil) pentanoil]-2-exo-trimetilsililoxi-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1] heptano



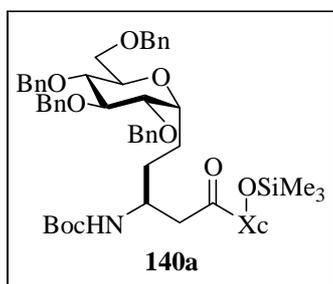
Se siguió el procedimiento general partiendo de la sulfona **136b** (0.87 g, 1 mmol).
Rendimiento: 0.61 g, 63%.

(1R)-2-endo-[(S)-3-benciloxycarbonilamino-5-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-galactopiranosil) pentanoil]-2-exo-trimetilsililoxi-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1] heptano



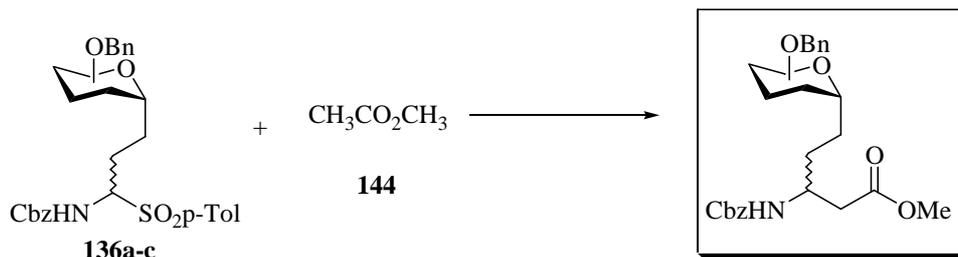
Se siguió el procedimiento general partiendo de la sulfona **136c** (0.87 g, 1 mmol).
Rendimiento: 0.51 g, 53%.

(1R)-2-endo-[(S)-3-terc-butoxicarbonilamino-5-(2,3,4,6-tetrabencil- α -D-glucopiranosil) pentanoil]-2-exo-trimetilsililoxi-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1] heptano



Se siguió el procedimiento general partiendo de la sulfona **137a** (0.84 g, 1 mmol).
Rendimiento: 0.66 g, 70%.

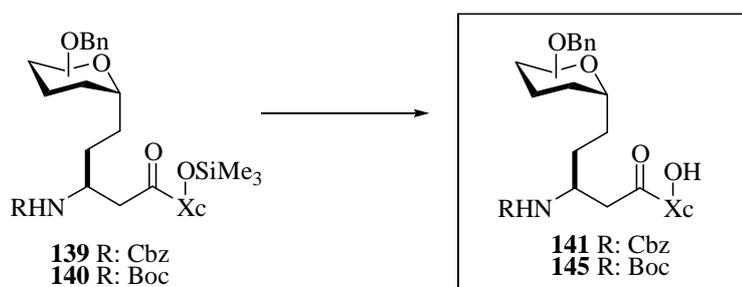
3.2.7.2. Reacción entre $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{CH}_3$ y las iminas derivadas de **136**.



Procedimiento general:

Sobre una disolución de diisopropilamina (0.52 mmol, 0.075 ml) en THF seco (1.5 ml) enfriada a -78°C bajo atmósfera de nitrógeno se goteó n-BuLi (2.5M en Hexano, 0.52 mmol, 0.21 ml). Después de agitar durante 30 minutos a la misma temperatura se goteó una solución de acetato de metilo **144** (3eq, 0.35 mmol, 0.027 ml) en THF (0.2 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a -78°C y a continuación sobre ella, se goteó una disolución preenfriada a -78°C del carbamato correspondiente **136a-c** (0.12 mmol) en THF (0.3 ml). Tras agitar la mezcla a esa misma temperatura durante 20 minutos, se adicionó una disolución saturada de NH_4Cl (1 ml) y se permitió que el sistema alcanzara temperatura ambiente. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 5 ml) y la fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y el disolvente se evaporó bajo presión reducida.

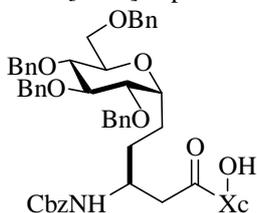
3.2.8. Desililación de los aductos de Mannich **139** y **140** con TBAF.



Procedimiento general:

Sobre una disolución de **139** ó **140** (0.27 mmol) en THF (1 ml) se adicionó una disolución 1M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (0.33 ml, 0.33 mmol). La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 1h. Transcurrido este tiempo la mezcla de reacción fue filtrada a través de sílica gel, eluyendo con CH_2Cl_2 con el fin de eliminar las sales de amonio. El filtrado obtenido se secó sobre MgSO_4 y el disolvente se evaporó bajo presión reducida, obteniéndose el producto desililado que fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt/Hex 1:3).

(1R)-2-endo-[(S)-3-benciloxycarbonilamino-5-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-glucopiranosil)pentanoil]-1,7,7-trimetilbíciclo[2.2.1] heptan-2-ol



Nº Referencia **141a**

P.M.(Dalton)

910.15

Rdto (%)

92

P.Fus.(°C)

--

$[\alpha]_D^{25} = +22.5$

(C = 1, CH₂Cl₂)

Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₅₇ H ₆₇ NO ₉	C: 75.22	H: 7.41	N: 1.54	C: --	H: --

IR (cm ⁻¹)	3420 (OH); 1707.81, 1760.50 (CO)
------------------------	----------------------------------

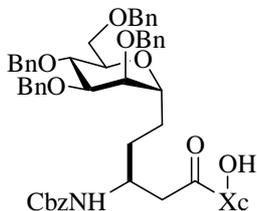
MS m/z (rel.int)	
------------------	--

¹ H-RMN (δ,ppm) CDCl ₃
7.36-7.07 (m, 25H, arom.)
5.63 (d, 1H, J=7.91 Hz, NH ₂ Cbz)
5.05 (s, 2H, COCH ₂ Ph)
4.90 (d, 1H, J=10.93 Hz, CH ₂ Ph)
4.75 (m, 3H, CH ₂ Ph)
4.60 (d, 1H, J=12.62 Hz, CH ₂ Ph)
4.56 (d, 1H, J=12.62 Hz, CH ₂ Ph)
4.45 (d, 1H, J=10.73 Hz, CH ₂ Ph)
4.42 (d, 1H, J=10.73 Hz, CH ₂ Ph)
3.93 (m, 2H)
3.78-3.23 (m, 7H)
2.60 (m, 1H, OH)
2.34 (dd, 1H, J=4.80 Hz, J'=17.10 Hz)
2.25 (d, 1H, J=13.19 Hz)
2.00-0.98 (m, 10H)
0.95 (s, 3H, CH ₃)
0.92 (s, 3H, CH ₃)
0.78 (s, 3H, CH ₃)

¹³ C-RMN (δ,ppm) CDCl ₃		
210.6	87.9	48.9
156.1	82.4	44.9
138.8	80.2	42.4
138.2	78.2	40.8
138.0	75.6	30.1
136.7	75.2	26.3
128.6	73.9	21.7
128.5	73.5	20.8
128.2	73.2	20.7
128.1	70.9	10.9
128.0	69.0	
127.9	66.6	
127.8	51.7	
127.7	50.7	

Comentario: Se siguió el procedimiento general partiendo del aducto sililado **139a** (0.26 g, 0.27 mmol). Purificado por HPLC preparativo AcOEt/Hex 1:3. Aceite incoloro.

(1R)-2-endo-[(S)-3-benciloxycarbonilamino-5-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-manopiranosil)pentanoil]-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1] heptan-2-ol



Nº Referencia **141b**

P.M.(Dalton)
910.15

Rdto (%)
89

P.Fus.(°C)
--

$[\alpha]_D^{25}$ = -3.6
(C = 1, CH₂Cl₂)

Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₅₇ H ₆₇ NO ₉	C: 75.22	H: 7.41	N: 1.54	C: --	H: --

IR (cm ⁻¹)	3415.9 (Broad peak, NH, OH), 1717.33 (CO), 1699.97 (CO)
------------------------	---

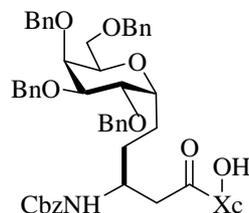
MS m/z (rel.int)	
------------------	--

¹ H-RMN (δ,ppm) CDCl ₃
7.36-7.15 (m, 25H, arom)
5.65 (d, 1H, J=7.14 Hz, NH ₂ Cbz)
5.04 (s, 2H, COCH ₂ Ph)
4.61 (d, 1H, J=11.39 Hz, CH ₂ Ph)
4.50 (m, 7H, CH ₂ Ph)
3.86 (m, 2H)
3.76-3.62 (m, 5H)
3.50 (d, 1H, J=4.8 Hz)
3.24 (m, 1H)
2.29 (dd, 1H, J=4.72 Hz, J'=16.68 Hz)
2.27 (d, 1H, J=13.04 Hz)
1.73-1.06 (m, 10H)
1.03 (s, 3H, CH ₃)
0.91 (s, 3H, CH ₃)
0.78 (s, 3H, CH ₃)

¹³ C-RMN (δ,ppm) CDCl ₃		
212.0	76.5	41.1
156.2	75.2	30.8
138.5	73.7	30.3
138.4	73.4	29.8
136.9	72.5	26.8
129.9	72.4	26.4
128.6	71.8	21.0
128.5	69.2	20.7
128.1	66.7	11.0
128.0	51.9	
127.9	50.9	
127.7	49.1	
87.9	45.2	
76.9	42.5	

Comentario: Se siguió el procedimiento general partiendo del del aducto sililado **139b** (0.3 g, 0.31 mmol). Purificado por HPLC preparativo AcOEt/Hex 1:3. Aceite incoloro.

(1R)-2-endo-[(S)-3-benciloxycarbonilamino-5-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-galactopiranosil)pentanoil)-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1] heptan-2-ol



Nº Referencia **141c**

P.M.(Dalton)
910.15

Rdto (%)
95

P.Fus.(°C)
--

$[\alpha]_D^{25} = +20.7$
(C = 1, CH₂Cl₂)

Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₅₇ H ₆₇ NO ₉	C: 75.22	H: 7.41	N: 1.54	C: --	H: --

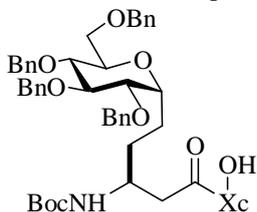
IR (cm ⁻¹)	3435.2 (OH), 1706.7, 1719.1 (CO)
------------------------	----------------------------------

MS m/z (rel.int)	
------------------	--

¹ H-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	¹³ C-RMN (δ,ppm) CDCl ₃		
7.37-7.29 (m, 25H, arom.)	211.7	76.8	42.3
5.72 (d, 1H, J=7.54 Hz, NH _{Cbz})	156.1	76.8	40.9
5.12 (s, 2H, COCH ₂ Ph)	138.6	74.6	31.0
4.61 (m, 8H, CH ₂ Ph)	138.5	74.4	30.2
3.68 (m, 9H)	138.3	73.5	30.0
2.95 (m, 1H, OH)	136.7	73.2	26.3
2.38 (dd, 1H, J=4.80 Hz, J'=16.60 Hz)	128.5	72.3	24.1
2.34 (d, 1H, J=13.17 Hz)	128.3	71.5	20.9
1.79-1.16 (m, 10H)	128.0	67.9	20.6
1.13 (s, 3H, CH ₃)	127.8	66.5	11.0
0.98 (s, 3H, CH ₃)	127.7	51.7	
0.86 (s, 3H, CH ₃)	127.6	50.8	
	127.5	49.1	
	87.8	45.0	

Comentario: Se siguió el procedimiento general partiendo del del aducto sililado **139c** (0.25 g, 0.26 mmol). Purificado por HPLC preparativo AcOEt/Hex 1:3. Aceite incoloro.

(1R)-2-endo-[(S)-3-terc-butoxicarbonilamino-5-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-glucopiranosil)pentanoil]-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ol



Nº Referencia **145a**

P.M.(Dalton)
876.14

Rdto (%)
82

P.Fus.(°C)

--
[α]_D²⁵ = +22.7°
(C = 1, CH₂Cl₂)

Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₅₄ H ₆₉ NO ₉	C: 73.71	H: 7.78	N: 1.59	C: --	H: --

IR (cm ⁻¹)	Broad peak 1704.79(CO)
------------------------	------------------------

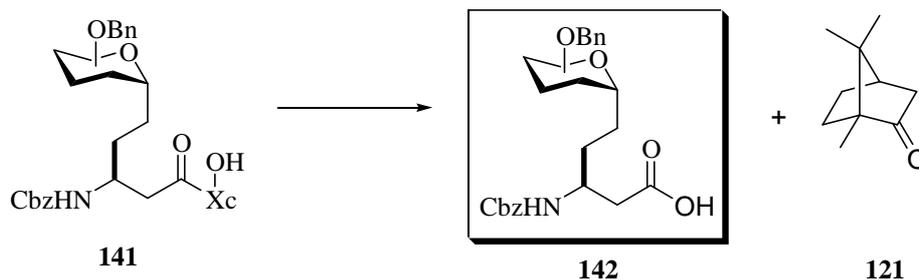
MS m/z (rel.int)	
------------------	--

¹ H-RMN (δ ,ppm) CDCl ₃
7.35-7.07 (m, 20H, arom.)
5.26 (m, 1H, NH)
4.90 (d, 1H, J=10.92 Hz, CH ₂ Ph)
4.75 (d, 1H, J=10.92 Hz, CH ₂ Ph)
4.75-4.63 (m, 3H, CH ₂ Ph)
4.57 (d, 1H, J=12.05 Hz, CH ₂ Ph)
4.45 (d, 1H, J=12.06 Hz, CH ₂ Ph)
4.43 (d, 1H, J=10.73 Hz, CH ₂ Ph)
3.60 (m, 8H)
3.21 (dd, 1H, J=4.52 Hz, J'=16.58 Hz)
2.34 (dd, 1H, J=4.90 Hz, J'=16.67 Hz)
2.25 (d, 1H, J=13.74 Hz)
1.69-0.80 (m, 10H)
1.40 (s, 9H, C(CH ₃) ₃)
0.96 (s, 3H, CH ₃)
0.93 (s, 3H, CH ₃)
0.78(s, 3H, CH ₃)

¹³ C-RMN (δ ,ppm) CDCl ₃		
211.6	80.3	29.0
155.8	79.3	28.5
138.8	78.3	27.2
138.3	75.5	26.4
138.2	74.4	21.9
138.1	73.6	20.8
129.4	71.1	20.6
128.9	69.2	10.9
128.4	51.7	
128.1	50.7	
128.0	48.6	
127.7	45.0	
87.9	42.8	
82.5	41.0	
	30.2	
	29.9	

Comentario: Se siguió el procedimiento general partiendo del del aducto sililado **140a** (0.66 g, 0.7 mmol). Purificado por HPLC preparativo AcOEt/Hex 1:3. Aceite incoloro.

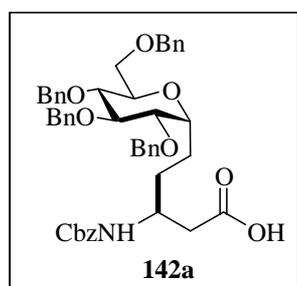
3.2.9. Escisión de los aductos **141** con CAN.



Procedimiento general:

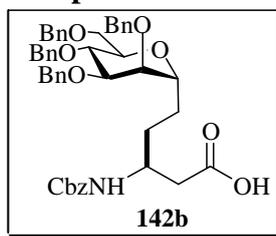
Sobre una disolución del aducto **141** (0.76 mmol, 0.68 g) en CH_3CN (8.5 ml) a temperatura ambiente se añadió gota a gota una solución de nitrato de cerio y amonio (CAN) (3 equiv, 2.28 mmol, 1.27 g) en H_2O (4.25 ml). La disolución resultante se agitó durante 15 minutos y a continuación se añadió H_2O (5 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 y el disolvente se evaporó bajo presión reducida, obteniéndose el ácido **142** y el alcanfor **121**. El compuesto **142** se obtuvo como un sólido, después de disgregar en hexano y fue purificado por recristalización en AcOEt /hexano.

ácido (S)-3-benciloxycarbonilamino-5-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-glucopiranosil)pentanoico



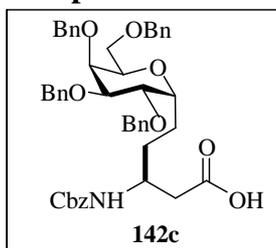
Se siguió el procedimiento general partiendo del aducto **141a** (0.69 g, 0.76 mmol). Rendimiento: 0.51 g, 88%.

ácido (S)-3-benciloxycarbonilamino-5-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-manopiranosil) pentanoico



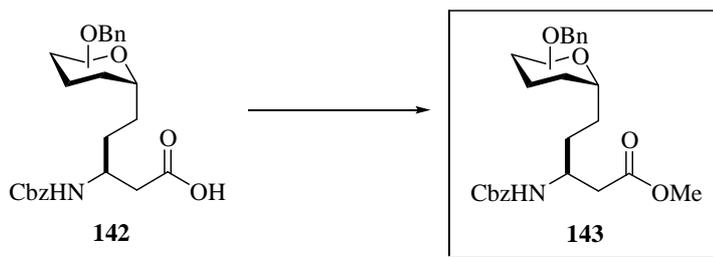
Se siguió el procedimiento general partiendo partiendo del aducto **141b** (0.22 g, 0.25 mmol) Rendimiento: 0.16 g, 84%.

ácido (S)-3-benciloxycarbonilamino-5-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-galactopiranosil) pentanoico



Se siguió el procedimiento general partiendo partiendo del aducto **141c** (0.22 g, 0.25 mmol). Rendimiento: 0.17 g, 92%.

3.2.10. Preparación de (S)-3-benciloxycarbonilamino-5-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-glicopiranosil) pentanoatos de metilo.

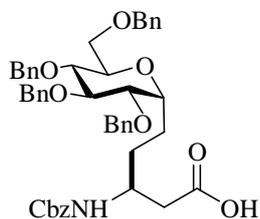


Procedimiento general¹⁷⁵:

Sobre una disolución del ácido **142** (70 mg, 0.1 mmol) en benceno seco (1 ml), a temperatura ambiente, se adicionó MeOH (0.1 ml) y trimetilsilildiazometano (2M en hexano, 0.2 ml, 0.4 mmol). Tras mantener 15 minutos la mezcla en agitación, el disolvente fue evaporado para obtener así el correspondiente éster metílico **143**. El crudo obtenido fue purificado por HPLC preparativo (eluyente AcOEt : Hex 1:3).

¹⁷⁵ Aoyama, T.; Terasawa, S.; Shioiri, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, 32, 3759.

ácido (S)-3-benciloxycarbonilamino-5-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-glucopiranosil) pentanoico



N° Referencia **142a**

P.M.(Dalton)
773.92

Rdto (%)
88

P.Fus.(°C)
99-101

$[\alpha]_D^{25} = +25.3$
(C = 1, CH₂Cl₂)

Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₄₇ H ₅₁ NO ₉	C: 72.94	H: 6.64	N: 1.81	C: 72.85	H: 6.48

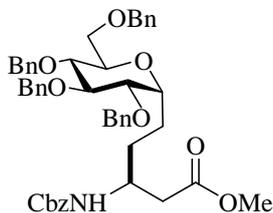
IR (cm ⁻¹)	1719.1, 1692.6 (CO)
------------------------	---------------------

MS m/z (rel.int)	
------------------	--

¹ H-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	¹³ C-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	
7.23-7.04 (m, 25H, arom.)	175.8	80.3
5.35 (d, 1H, J=7.55 Hz, NHCBz)	156.0	78.3
5.06 (s, 2H, NHCOCH ₂ Ph)	138.8	75.7
4.88 (d, 1H, J=10.97 Hz, OCH ₂ Ph)	138.3	75.5
4.60 (m, 8H, OCH ₂ Ph)	138.2	73.6
3.71 (m, 7H)	138.0	73.4
2.54 (m, 2H, CHCH ₂ COOH)	128.6	71.3
1.68 (m, 4H)	128.5	69.2
	128.2	66.9
	128.1	48.3
	127.9	38.9
	127.8	30.7
	127.8	21.6
	82.5	

Comentario: Sólido blanco.

(S)-3-benciloxycarbonilamino-5-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-glucopiranosil) pentanoato de metilo



Nº Referencia **143a**

P.M.(Dalton)
787.95

Rdto (%)
89

P.Fus.(°C)
117-119

$[\alpha]_D^{25} = +24.2$
(C = 1, CH₂Cl₂)

Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₄₈ H ₅₃ NO ₉	C: 73.16	H: 6.78	N: 1.78	C: 73.61	H: 6.58

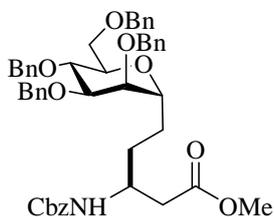
IR (cm ⁻¹)	1718 (CO), 1693 (CO)
------------------------	----------------------

MS m/z (rel.int)	
------------------	--

¹ H-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	¹³ C-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	
7.32-7.10 (m, 25H, arom.)	171.9	78.3
5.30 (d, 1H, J=8.81 Hz)	155.9	75.6
5.07 (s, 2H, CO ₂ CH ₂ Ph)	138.8	75.1
4.89 (d, 1H, J=10.76 Hz)	138.3	74.5
4.78 (d, 1H, J=10.76 Hz)	138.1	73.6
4.75 (d, 1H, J=10.76 Hz)	136.7	73.3
4.65 (d, 1H, J=10.73 Hz)	128.6	71.3
4.55 (d, 1H, J=12.22 Hz)	128.5	69.3
4.43 (d, 1H, J=10.73 Hz)	128.1	51.7
3.93-3.68 (m, 6H)	128.0	48.5
3.60 (s, 3H, CO ₂ CH ₃)	127.8	38.9
3.51 (m, 2H)	127.7	30.7
2.50 (m, 2H)	82.5	21.7
1.68-1.52 (m, 4H)	80.3	

Comentario: Se siguió el procedimiento general partiendo del ácido **142a** (76 mg, 0.1 mmol). Sólido blanco.

(S)-3-benciloxycarbonilamino-5-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-manopiranosil) pentanoato de metilo



Nº Referencia **143b**

P.M. (Dalton)
787.95

Rdto (%)
93

P.Fus.(°C)
--

$[\alpha]_D^{25} = -2.5$
(C = 1, CH₂Cl₂)

Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₄₈ H ₅₃ NO ₉	C: 73.16	H: 6.78	N: 1.78	C: --	H: --

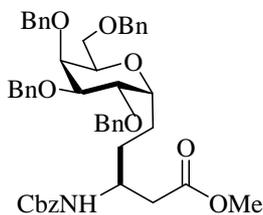
IR (cm ⁻¹)	1730 (CO), 1691 (CO)
------------------------	----------------------

MS m/z (rel.int)	
------------------	--

¹ H-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	¹³ C-RMN (δ,ppm) CDCl ₃		
7.37-7.24 (m, 25H, arom.)	172.0	77.0	39.1
5.36 (d, 1H, J=8.81 Hz)	155.9	76.4	30.9
5.13 (s, 2H, CO ₂ CH ₂ Ph)	138.4	75.0	26.8
4.71-4.52 (m, 8H)	138.3	74.1	
3.96-3.55 (m, 8H)	136.8	73.7	
3.65 (s, 3H, CO ₂ CH ₃)	133.4	73.6	
2.50 (d, 2H, J=5.21 Hz)	129.9	73.4	
1.72-1.50 (m, 4H)	128.6	72.7	
	128.5	72.4	
	128.1	71.7	
	128.0	69.2	
	127.8	66.9	
	127.6	51.8	
	77.4	48.5	

Comentario: Se siguió el procedimiento general partiendo del ácido **142b** (76 mg, 0.1 mmol). Aceite.

(S)-3-benciloxycarbonilamino-5-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-galactopiranosil) pentanoato de metilo



Nº Referencia **143c**

P.M. (Dalton)
787.95

Rdto (%)
92

P.Fus.(°C)
--

$[\alpha]_D^{25}$ --
(C = 1, CH₂Cl₂)

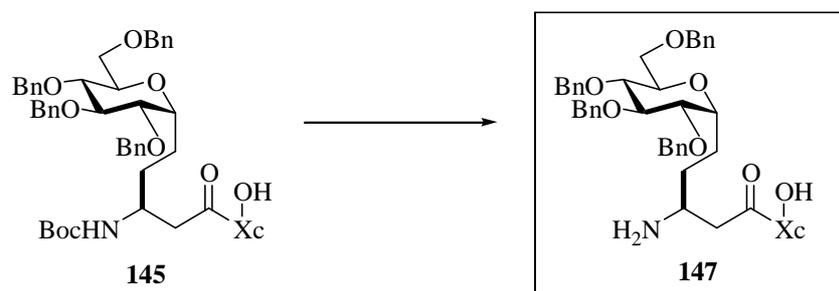
Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₄₈ H ₅₃ NO ₉	C: 73.16	H: 6.78	N: 1.78	C: --	H: --

IR (cm ⁻¹)	1735 (CO), 1689 (CO)
------------------------	----------------------

MS m/z (rel.int)	
------------------	--

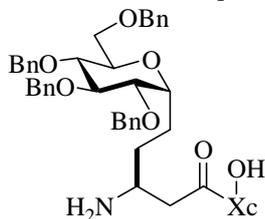
¹ H-RMN (δ ,ppm) CDCl ₃	¹³ C-RMN (δ ,ppm) CDCl ₃	
7.34-7.27 (m, 25H, arom.)	172.0	77.0
5.36 (m, 1H)	156.0	74.7
5.07 (dd, 2H, J=17.39 Hz, J'=12.20 Hz)	138.8	73.4
4.75-4.41 (m, 8H)	138.7	73.3
3.95-3.55 (m, 8H)	138.5	72.4
3.61 (s, 3H, CO ₂ CH ₃)	128.7	71.7
2.50 (d, 2H, J=5.21 Hz)	128.5	68.0
1.67-1.40 (m, 4H)	128.2	66.7
	128.1	51.8
	127.9	48.7
	127.8	39.2
	127.7	31.0
	127.6	24.2
	77.4	

Comentario: Se siguió el procedimiento general partiendo del ácido **142c** (76 mg, 0.1 mmol). Aceite.

3.2.11. Síntesis del (1R)-2-endo-[(S)-3-amino-5-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-galactopiranosil) pentanoil]-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ol.

Sobre una disolución del (1R)-2-endo-[(3S)-terc-butoxicarbonilamino-5-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-glucopiranosil)-pentanoil]-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1] heptan-2-ol **145** (0.88 g, 1 mmol) en diclorometano (12 ml) enfriada a 0°C se adicionó ácido trifluoroacético (40 equiv., 40 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a 0°C durante 1 hora. A continuación el disolvente fue evaporado a presión reducida, el residuo resultante fue disuelto en diclorometano (20 ml) y la disolución obtenida fue lavada con NaHCO₃ (disolución saturada, 2 x 20 ml). La fase orgánica se decantó, se secó sobre MgSO₄, la evaporación del disolvente a presión reducida condujo al correspondiente amino derivado **147**, que fue purificado por HPLC preparativo (AcOEt/hexano 1:1). Rendimiento: 0.77 g, 99%.

(1R)-2-endo-[(3S)-3-amino-5-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-glucopiranosil)-pentanoil]-1,7,7-trimetilbiciclo [2.2.1] heptan-2-ol



N° Referencia **147**

P.M. (Dalton)
776.02

Rdto (%)
99

P.Fus.(°C)
--

$[\alpha]_D^{25} = +30.1$
(C = 1, CH₂Cl₂)

Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₄₉ H ₆₁ NO ₇	C: 75.84	H: 7.92	N: 1.80	C: --	H: --

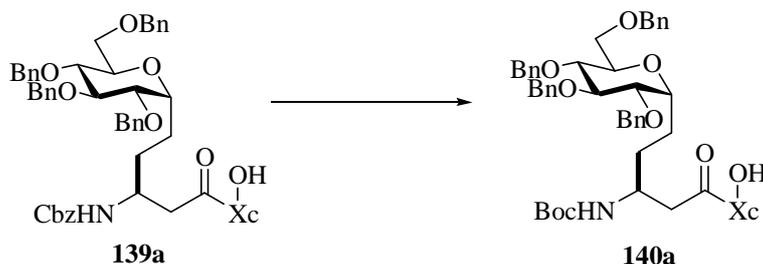
IR (cm ⁻¹)	3505.0(NH ₂), 3023.0(OH), 1676.6(CO)
------------------------	--

MS m/z (rel.int)	
------------------	--

¹ H-RMN (δ,ppm) CDCl ₃	¹³ C-RMN (δ,ppm) CDCl ₃		
7.33-7.07 (m, 20H, arom.)	212.6	75.1	26.3
4.87 (d, 1H, J=10.84 Hz, CH ₂ Ph)	138.7	74.0	21.6
4.76 (d, 1H, J=10.84 Hz, CH ₂ Ph)	138.2	73.6	21.0
4.74 (d, 1H, J=10.97 Hz, CH ₂ Ph)	138.1	73.4	20.7
4.55 (d, 1H, J=10.98 Hz, CH ₂ Ph)	138.0	71.3	11.7
4.43 (m, 4H, CH ₂ Ph)	128.5	69.1	
3.92 (m, 1H)	128.0	51.6	
3.72-2.94 (m, 10H)	127.8	51.1	
2.16 (m, 2H)	127.7	50.0	
1.75-0.76(m, 10H)	87.4	46.6	
1.10 (s, 3H, CH ₃)	82.4	45.2	
0.95 (s, 3H, CH ₃)	80.1	41.6	
0.80 (s, 3H, CH ₃)	78.1	34.6	
	75.5	30.4	

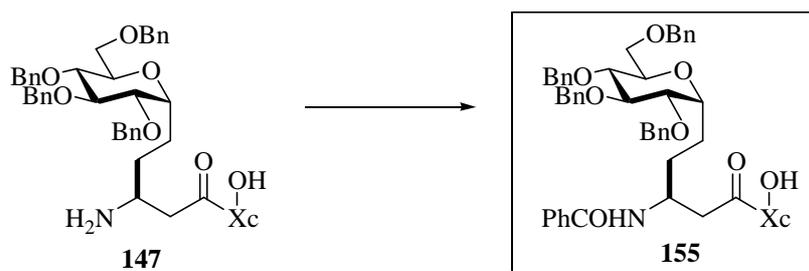
Comentario: Aceite incoloro.

3.2.12. Correlación entre el aducto NH-Cbz 139a y el aducto NH-Boc 140a.

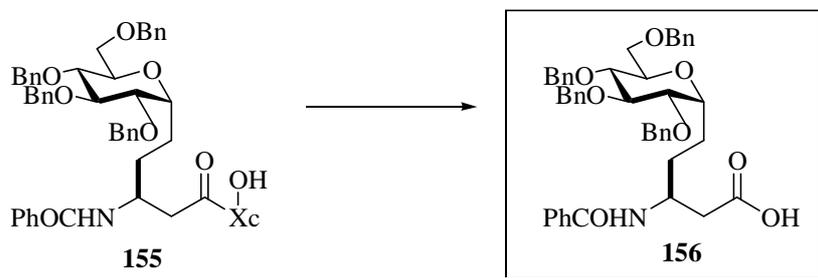


Sobre una disolución del aducto **139a** (0.25 g, 0.2 mmol) en metanol (3 ml), se añadieron sucesivamente Pd/C 10% en peso (0.025 g) y NH₄OAc (0.5 equiv., 0.009g, 0.1 mmol) y se mantuvo la mezcla bajo H₂ 5 horas a temperatura ambiente. La suspensión resultante fue filtrada sobre celita y el disolvente del filtrado evaporado a presión reducida. Una parte del residuo obtenido fue disuelta (0.05 mmol, 0.037 g) en diclorometano (0.5 ml) y se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (1.2 equiv., 0.06 mol, 0.013 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Transcurrido ese tiempo el disolvente fue evaporado bajo presión reducida, obteniéndose **140a** como un aceite que fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice AcOEt/Hex 1:3. Rendimiento: 0.15 g. 75 %.

3.2.13. Síntesis del (1R)-2-endo-[(S)-3-N-benzoil-3-amino-5-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-glucopiranosil) pentanoil]-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1] heptan-2-ol 155.

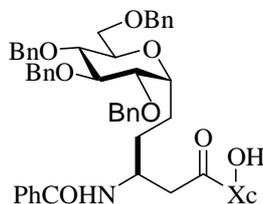


Sobre una disolución del aducto **147** (0.201 g, 0.26 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (2 ml) enfriada a 0°C se añadió Et₃N (0.06 ml, 0.4 mmol) y seguidamente y a la misma temperatura se goteó una disolución de cloruro de benzoílo (0.05 ml, 0.40 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (2 ml). Completada la adición, la mezcla resultante se mantuvo en agitación a 0°C durante 45 minutos, tras lo cual se lavó la fase orgánica con HCl 0.1N (2 ml) y una disolución saturada de NaHCO₃ (2 ml). La fase orgánica se separó y secó sobre MgSO₄, y el disolvente fue evaporado bajo presión reducida, obteniéndose **155** que fue purificado mediante por HPLC preparativo (eluyente AcOEt : Hex 1:3). Rendimiento: 0.20 g, 92%.

3.2.14. Síntesis del ácido (S)-3-N-benzoil-3-amino-5-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-glucopiranosil)pentanoico.

Sobre una disolución del aducto **155** (0.67 g, 0.76 mmol) en CH_3CN (8.5 ml) a temperatura ambiente se añadió gota a gota una solución de nitrato de cerio y amonio (CAN) (3 equiv, 2.28 mmol, 1.27 g) en H_2O (4.25 ml). La disolución resultante se agitó durante 15 minutos, y a continuación sobre ella se añadió H_2O (5 ml), se decantó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y el disolvente fue evaporado bajo presión reducida, obteniéndose **156** como un sólido, después de disgregar en hexano, y fue purificado por recristalización en AcOEt/hexano. Rendimiento: 0.50g, 89%.

(1R)-2-endo-[(3S)-3-benzoil-5-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-glucopiranosil)pentanoil]-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1] heptan-2-ol



Nº Referencia **155**

P.M.(Dalton)
880.13

Rdto (%)
92

P.Fus.(°C)

--
[α]_D²⁵ = +26.2°
(C = 1, CH₂Cl₂)

Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₅₆ H ₆₅ NO ₈	C: 76.4	H: 7.44	N: 1.59	C: --	H: --

IR (cm ⁻¹)	1697.8, 1634.0 (CO)
------------------------	---------------------

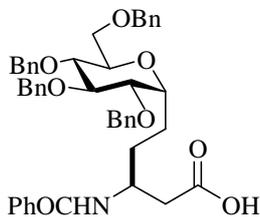
MS m/z (rel.int)	
------------------	--

¹ H-RMN (δ ,ppm) CDCl ₃
7.75-7.07 (m, 25H, arom.)
4.88 (d, 1H, J=11.00 Hz, <u>CH</u> ₂ Ph)
4.76 (d, 1H, J=10.64 Hz, <u>CH</u> ₂ Ph)
4.75 (d, 1H, J=11.00 Hz, <u>CH</u> ₂ Ph)
4.61 (d, 1H, J=11.37 Hz, <u>CH</u> ₂ Ph)
4.56 (d, 1H, J=10.63 Hz, <u>CH</u> ₂ Ph)
4.50 (m, 3H, <u>CH</u> ₂ Ph)
4.33 (m, 1H)
4.00 (m, 1H)
3.79-3.46 (m, 6H)
3.38 (dd, 1H, J=4.20 Hz, J'=16.72 Hz)
2.98 (m, 1H, <u>OH</u>)
2.32 (m, 1H)
2.29 (d, 1H, J=13.57 Hz)
1,87-0.79 (m, 10H)
0.94 (s, 6H, (<u>CH</u> ₃) ₂)
0.77 (s, 3H, <u>CH</u> ₃)

¹³ C-RMN (δ ,ppm) CDCl ₃		
212.1	127.8	51.6
167.0	127.7	50.8
138.8	127.1	48.1
138.1	88.2	44.9
138.0	82.4	42.3
137.9	80.3	40.8
134.6	78.3	30.3
131.4	75.5	29.8
128.6	75.1	27.5
128.5	73.6	26.3
128.4	73.3	22.4
128.2	73.1	20.8
128.0	71.1	20.7
127.9	69.4	11.0

Comentario: Aceite incoloro.

ácido (S)-3-(benzoilamino)-5-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-glucopiranosil) pentanoico



N° Referencia **156**

P.M.(Dalton)
743.9

Rdto (%)
89

P.Fus.(°C)
96-98

$[\alpha]_D^{25} = +40.5^\circ$
(C = 1, CH₂Cl₂)

Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₄₆ H ₄₉ NO ₈	C: 74.27	H: 6.64	N: 1.88	C: 74.28	H: 6.82

IR (cm ⁻¹)	1720.3 (CO) Broad peak.
------------------------	-------------------------

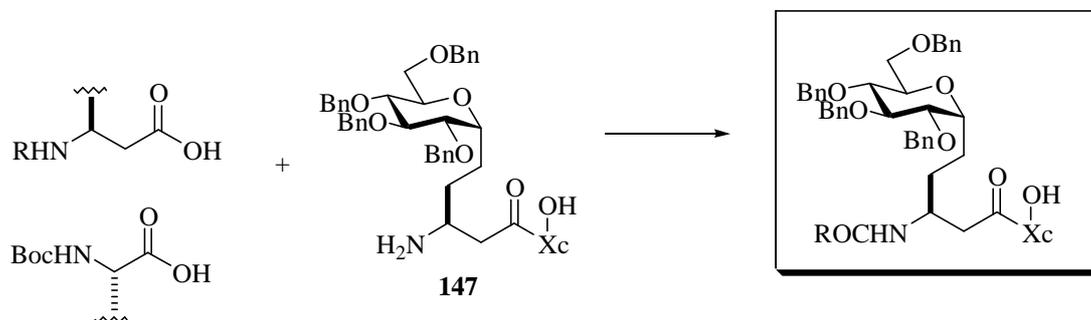
MS m/z (rel.int)	
------------------	--

¹ H-RMN (δ ,ppm) CDCl ₃	¹³ C-RMN (δ ,ppm) CDCl ₃	
8.09 (m, 1H, COOH)	175.2	78.8
7.75 (d, 2H, J=5.86 Hz)	167.4	75.6
7.38-7.02 (m, 23H, arom.)	138.1	75.1
5.38 (m, 1H, NHPh)	137.9	74.0
4.55 (m, 8H, OCH ₂ Ph)	134.4	73.2
4.17 (m, 1H)	131.6	71.7
3.99 (m, 1H)	131.4	70.3
3.68 (m, 6H)	128.6	69.4
2.40 (m, 2H)	128.5	47.0
1.59-1.12 (m, 4H)	128.0	30.4
	127.8	22.1
	127.2	
	82.7	
	80.1	

Comentario: Sólido blanco.

3.2.15. Síntesis peptídica de derivados de C-glicoaminoácidos.

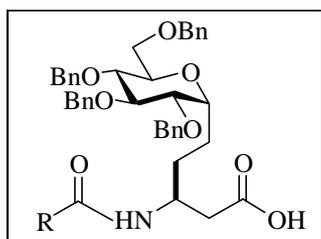
3.2.15.1. Acoplamiento peptídico con EDC.



Procedimiento General:

A una disolución del ácido carboxílico correspondiente (1 equiv., 0.05 mmol) en diclorometano (1 ml) enfriada a 0°C se añadió la amina **147** (0.038 g, 0.05 mmol), EDC (0.013 g, 0.07 mmol) y HOBt (7 mg, 0.05 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a 0°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 16 horas. Transcurrido ese tiempo, la mezcla fue disuelta en diclorometano (5 ml) y lavada sucesivamente con una disolución de KHSO₄ 0.1N (2 x 5 ml), NaHCO₃ (5 ml) y H₂O (5 ml). La fase orgánica fue secada con MgSO₄ y el disolvente evaporado a presión reducida para dar el correspondiente dipéptido, el cual fue purificado mediante cromatografía en columna gel de sílice (AcOEt/Hex 1:5).

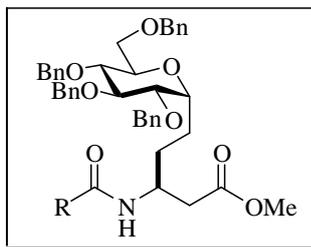
3.2.15.2. Escisión oxidativa del auxiliar quiral con CAN.



Procedimiento general:

Sobre una disolución del ketol correspondiente (0.1 mmol) en CH₃CN (2 ml) a temperatura ambiente se añadió gota a gota una disolución de CAN (3 equiv, 0.3 mmol, 0.16 g) en H₂O (1 ml). La disolución resultante se agitó durante 15 minutos, y a continuación se añadió H₂O (5 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se evaporó bajo presión reducida, obteniéndose el ácido correspondiente y alcanfor. El ácido se obtuvo como un sólido, después de disgregar en hexano, y fue purificado por recristalización en AcOEt/hexano.

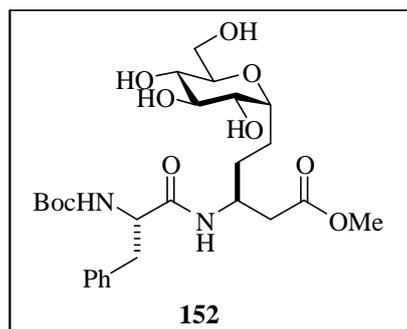
3.2.15.3. Preparación de los ésteres metílicos.



Procedimiento general:

Sobre una disolución del ácido carboxílico correspondiente (0.1 mmol) en benceno secó (1 ml) a temperatura ambiente se adicionó MeOH (0.1 ml) y TMSCHN₂ (2M en hexano, 0.2 ml, 0.4 mmol). Tras mantener 15 minutos la mezcla en agitación, el disolvente fue evaporado para obtener así el correspondiente éster metílico, que fue purificado mediante cromatografía en columna gel de sílice (AcOEt/Hex 1:3).

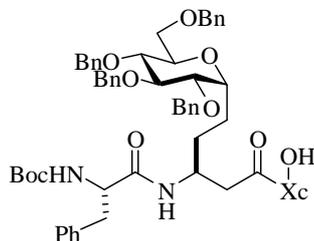
3.2.15.4. Hidrogenación exhaustiva del dipéptido **151**.



Procedimiento general:

Sobre una disolución del aducto **151** (0.25 g, 0.2 mmol) en metanol (3 ml), se añadió Pd/C 10% en peso (0.025 g) y se mantuvo la mezcla bajo H₂ 15 horas a temperatura ambiente. La suspensión resultante fue filtrada sobre celita y el disolvente del filtrado evaporado a presión reducida. El correspondiente dipéptido debencilado **152**, que fue purificado mediante recristalización en metanol.

(1R)-2-endo-[(3S)-3-((2'S)-2'-terc-butoxicarbonilamino-3'-fenilpropanamidoil)-5-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-glucopiranosil)pentanoil]-1,7,7-trimetilbiciclo [2.2.1] heptal-2-ol



Nº Referencia **149**

P.M.(Dalton)
1022.3

Rdto (%)
75

P.Fus.(°C)
--

$[\alpha]_D^{25}$ --
(C = 1, CH₂Cl₂)

Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₆₃ H ₇₇ N ₂ O ₁₀	C: 74.02	H: 7.59	N: 2.74	C: --	H: --

IR (cm ⁻¹)	
------------------------	--

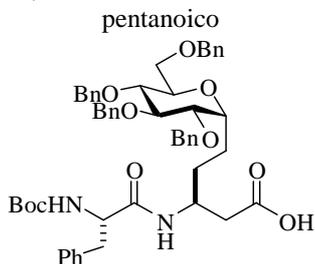
MS m/z (rel.int)	
------------------	--

¹ H-RMN (δ ,ppm) CDCl ₃	
7.30-7.07 (m, 25 H, arom.)	
6.78 (d, 1H, J=7.82 Hz, NH)	
4.95 (m, 1H, NH)	
4.89 (d, 1H, J=10.98 Hz)	1.68-1.26 (m, 10H)
4.75 (m, 2H)	1.36 (s, 9H, C(CH ₃) ₃)
4.63 (d, 1H, J=11.67 Hz)	0.95 (s, 3H, CH ₃)
4.55-4.40 (m, 3H)	0.92 (s, 3H, CH ₃)
4.45 (d, 1H, J=11.66 Hz)	0.77 (s, 3H, CH ₃)
4.23 (m, 1H)	
4.08 (m, 1H)	
3.89 (m, 1H)	
3.76-3.43 (m, 6H)	
3.25 (dd, 1H, J=5.55 Hz, J'=16.40 Hz)	
2.98 (m, 2H)	
2.81 (m, 1H, OH)	
2.25 (d, 1H, J=13.04 Hz)	
2.01 (dd, 1H, J=16.40 Hz, J'=4.75 Hz)	

¹³ C-RMN (δ ,ppm) CDCl ₃			
211.2	127.9	51.6	20.8
170.7	127.0	50.9	11.1
155.6	88.1	47.8	
138.9	82.5	45.1	
138.3	80.3	41.8	
138.2	78.5	40.8	
138.1	75.6	38.8	
137.0	75.2	30.4	
129.5	73.8	30.0	
128.8	73.7	29.9	
128.6	73.2	28.5	
128.5	71.2	26.3	
128.2	69.4	21.9	
128.1	56.3	20.9	

Comentario: Se siguió el procedimiento general partiendo del ácido **148** (53 mg, 0.2 mmol) y de la amina **147** (0.15 g, 0.2 mmol). Aceite incoloro.

ácido (3S)-3-[(2'S)-2'-terc-butoxicarbonilamino-3'-fenilpropanamidoil]-5-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-glucopiranosil) pentanoico



Nº Referencia **150**

P.M.(Dalton)
887.08

Rdto (%)
85

P.Fus.(°C)
--

$[\alpha]_D^{25} = +20.0$
(C = 1, CH₂Cl₂)

Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₅₃ H ₆₂ N ₂ O ₁₀	C: 71.76	H: 7.04	N: 3.16	C: --	H: --

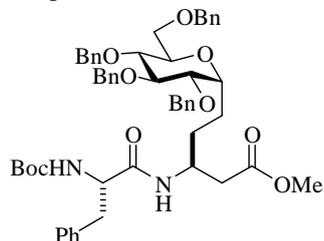
IR (cm ⁻¹)	1708 (CO), 1678 (CO), 1650 (CO)
------------------------	---------------------------------

MS m/z (rel.int)	
------------------	--

¹ H-RMN (δ ,ppm) CDCl ₃		¹³ C-RMN (δ ,ppm) CDCl ₃		
7.28-7.11 (m, 25H, arom.)		174.7	127.8	39.1
6.67 (m, 1H)		171.2	127.7	38.2
5.11 (m, 1H)		155.7	82.5	30.1
4.87 (d, 1H, J=11.00 Hz, OCH ₂ Ph)		138.9	80.1	29.8
4.78 (d, 1H, J=11.00 Hz, OCH ₂ Ph)		138.3	78.3	28.4
4.74 (d, 1H, J=11.00 Hz, OCH ₂ Ph)		138.1	75.6	21.8
4.62 (d, 1H, J=11.40 Hz, OCH ₂ Ph)		136.9	75.1	
4.55 (d, 1H, J=11.70 Hz, OCH ₂ Ph)		129.5	74.1	
4.54 (d, 1H, J=12.11 Hz, OCH ₂ Ph)		128.7	73.6	
4.44 (d, 1H, J=11.01Hz, OCH ₂ Ph)		128.6	73.2	
4.42 (d, 1H, J=12.11Hz, OCH ₂ Ph)		128.5	71.3	
4.33 (m, 1H)		128.1	69.3	
4.07 (m, 1H)		128.0	56.3	
3.87 (m, 1H)		127.9	46.4	
3.71-3.46 (m, 6H)				
2.97 (m, 2H)	1.62-1.29 (m, 4H)			
2.35 (m, 2H)	1.35 (s, 9H, C(CH ₃) ₃)			

Comentario: Se siguió el procedimiento general partiendo del ketal **149** (0.1 g, 0.1 mmol). Sólido blanco recristalizado en AcOEt/hexano).

(3S)-3-N-[(2'S)-2'terc-butoxicarbonilamino-3'-fenil-propanamidoil]-5-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-glucopiranosil) pentanoato de metilo.



Nº Referencia **151**

P.M.(Dalton)
901.10

Rdto (%)
90

P.Fus.(°C)
--

$[\alpha]_D^{25} = +8.9$
(C=1, CH₂Cl₂)

Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₅₄ H ₆₄ N ₂ O ₁₀	C: 71.98	H: 7.16	N: 3.11	C: --	H: --

IR (cm ⁻¹)	
------------------------	--

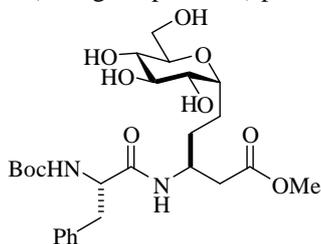
MS m/z (rel.int)	
------------------	--

¹ H-RMN (δ , ppm) CDCl ₃	
7.29-7.10 (m, 25H, arom.)	
6.47 (d, 1H, J=7.71 Hz, NH)	
5.00 (m, 1H, NH)	
4.88 (d, 1H, J=11.00 Hz, OCH ₂ Ph)	
4.78 (d, 1H, J=11.37 Hz, OCH ₂ Ph)	
4.75 (d, 1H, J=11.37 Hz, OCH ₂ Ph)	
4.62 (d, 1H, J=11.74 Hz, OCH ₂ Ph)	
4.57 (d, 1H, J=11.73 Hz, OCH ₂ Ph)	
4.55 (d, 1H, J=12.45 Hz, OCH ₂ Ph)	
4.45 (d, 1H, J=12.11 Hz, OCH ₂ Ph)	
4.44 (d, 1H, J=11.00 Hz, OCH ₂ Ph)	
4.24 (m, 1H)	
4.10 (m, 1H)	
3.86 (m, 1H)	
3.72-3.44 (m, 9H)	
2.98 (m, 2H)	1.62-1.41 (m, 4H)
2.39 (m, 2H)	1.37 (s, 9H, C(CH ₃) ₃)

¹³ C-RMN (δ , ppm) CDCl ₃		
171.9	127.0	39.0
170.6	82.6	38.0
155.2	80.1	30.2
138.9	78.3	29.9
138.4	77.4	28.5
138.2	74.7	21.9
137.0	75.1	
129.5	74.2	
128.8	73.6	
128.6	73.3	
128.5	71.3	
128.0	69.3	
127.8	51.7	
127.7	46.4	

Comentario: Se siguió el procedimiento general partiendo del ácido **150** (44 mg, 0.05 mmol). Aceite incoloro.

(3S)-3-N-[(2'S)-2' terc-butoxicarbonilamino-3'-fenil-propanamidoil]-5-(α -D-glucopiranosil) pentanoato de metilo.



Nº Referencia **152**

P.M.(Dalton)
540.61

Rdto (%)
75

P.Fus.(°C)
93-97

$[\alpha]_D^{25} = +20.2$
(C = 1, MeOH)

Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	$C_{26}H_{40}N_2O_{10}$	C: 57.76	H: 7.45	N: 5.18	C: 57.43	H: 7.39

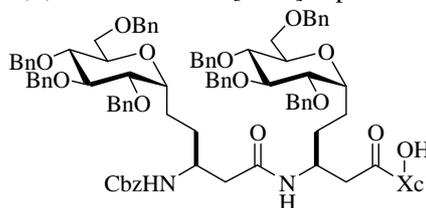
IR (cm^{-1})	1720 (CO), 1678 (CO), 1645 (CO)
------------------	---------------------------------

MS m/z (rel.int)	
------------------	--

1H -RMN (δ , ppm) CD_3OD		^{13}C -RMN (δ , ppm) CD_3OD	
7.92 (m, 1H, NH)		174.7	58.4
7.32-7.29 (m, 5H, arom.)		174.1	53.0
6.64 (m, 1H, NH)		158.4	40.8
4.31 (m, 1H, NHCHCO)		139.6	40.5
4.24 (m, 1H, NHCHCH ₂)		131.3	32.4
3.83 (m, 2H)		130.2	29.5
3.69 (s, 3H, CO ₂ CH ₃)		128.6	23.4
3.57 (m, 3H)		81.6	
3.38 (m, 1H)		78.0	
3.29 (m, 1H)		76.2	
3.12 (m, 1H)		75.4	
2.85 (m, 1H)		74.0	
2.48 (m, 2H, CH ₂ CO ₂ CH ₃)		73.3	
1.79-1.55 (m, 4H)	1.41 (s, 9H)	64.1	

Comentario: Sólido blanco recristalizado en metanol.

(1R)-2-endo-(3S)-3-[(3'S)-3'-benciloxycarbonilamino-5'-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-glucopiranosil)pentanamidoil]-5-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-glucopiranosil)-pentanoil]-2-exo-1,7,7-trimetilbiciclo [2.2.1] heptal-2-ol



Nº Referencia **153**

P.M.(Dalton)
1531.92

Rdto (%)
73.2

P.Fus.(°C)

--
[α]_D²⁵ = +28.8
(C = 1, CH₂Cl₂)

Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₉₆ H ₁₁₀ N ₂ O ₁₅	C: 75.27	H: 7.23	N: 1.83	C: --	H: --

IR (cm ⁻¹)	3377.8 (OH); 1699.5 (CO), 1644.6 (CO) Broad peak.
------------------------	---

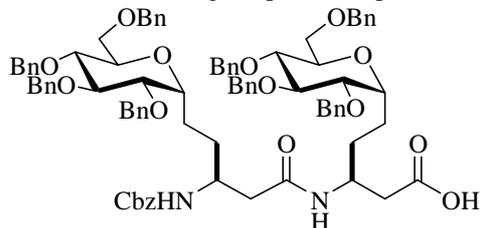
MS m/z (rel.int)	
------------------	--

¹ H-RMN (δ ,ppm) CDCl ₃
7.47-7.09 (m, 45H, arom.)
6.15 (d, 1H, NH, J=8.1 Hz)
5.73 (d, 1H, NH, J=7.82 Hz)
5.07 (s, 2H, OCH ₂ Ph)
4.93-4.42 (m, 16H, CH ₂ Ph)
4.18-3.15 (m, 20H)
2.29-1.02 (m, 15H)
0.97 (s, 3H, CH ₃)
0.93 (s, 3H, CH ₃)
0.78 (s, 3H, CH ₃)

¹³ C-RMN (δ ,ppm) CDCl ₃			
209.9	82.4	69.3	25.7
170.5	80.2	66.6	25.0
156.3	80.1	53.5	21.8
138.8	78.3	51.3	20.8
138.3	75.6	50.9	20.7
138.2	75.5	49.4	11.2
138.1	75.1	49.2	
138.0	75.0	47.1	
137.7	74.2	44.9	
129.0	74.0	42.4	
128.1	73.6	41.5	
127.8	73.4	40.4	
127.8	73.1	34.0	
127.7	73.1	30.6	
127.4	71.2	30.3	
87.6	71.1	29.8	
82.5	69.4	26.3	

Comentario: Se siguió el procedimiento general partiendo del ácido **142** (76 mg, 0.1 mmol) y de la amina **147** (77 mg, 0.1 mmol). Aceite incoloro.

ácido (3S)-3-[(3'S)-3'-benciloxycarbonilamino-5'-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-glucopiranosil)pentanamidoil]-5-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-glucopiranosil) pentanoico



Nº Referencia **154**

P.M.(Dalton)
1395.69

Rdto (%)
84

P.Fus.(°C)
118-120

$[\alpha]_D^{25}$ = --
(C = 1, CH₂Cl₂)

Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₈₆ H ₉₄ O ₁₅ N ₂	C: 74.0	H: 6.79	N: 2.00	C: --	H: --

IR (cm ⁻¹)	1722.16, 1683.33 (CO)
------------------------	-----------------------

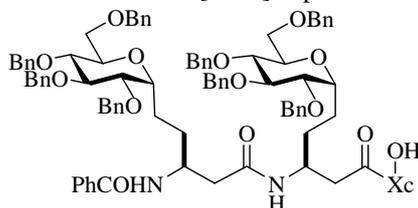
MS m/z (rel.int)	
------------------	--

¹ H-RMN (δ,ppm) CDCl ₃
7.29-7.08 (m, 15m, arom.)
6.19 (d, 1H, NH, J=8.0 Hz)
5.79 (d, 1H, NH, J=7.72 Hz)
5.05 (s, 2H, OCH ₂ Ph)
4.91-4.42 (m, 16H, CH ₂ Ph)
4.19-3.49 (m, 18H)
2.50-0.82 (m, 11H)

¹³ C-RMN (δ,ppm) CDCl ₃		
192.6	80.3	70.7
172.7	80.1	69.3
170.8	78.7	69.0
156.2	78.3	66.7
138.9	77.4	49.1
138.8	75.6	46.9
138.3	75.2	38.9
138.1	74.6	31.4
137.2	74.2	29.9
136.9	73.6	22.2
128.6	73.6	21.7
128.1	73.3	
82.5	73.2	
82.1	71.4	

Comentario: Se siguió el procedimiento general partiendo del ketal **153** (46 mg, 0.03 mmol). Sólido blanco recristalizado en AcOEt/hexano).

(1R)-2-endo-(3S)-3-N-[(3'S)-3'-benzoilamino-5'-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-glucopiranosil)pentanamidoil]-5--(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-glucopiranosil)-pentanoil]-2-exo-1,7,7-trimetil biciclo [2.2.1] heptal-2-ol



Nº Referencia **157**

P.M.(Dalton)
1501.9

Rdto (%)
85

P.Fus.(°C)

--
[α]_D²⁵ = +51.2
(C = 1, CH₂Cl₂)

Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₉₅ H ₁₀₈ N ₂ O ₁₄	C: 75.97	H: 7.25	N: 1.86	C: --	H: --

IR (cm ⁻¹)	3297.5 (NH), 1695.89 (CO), 1645.77 (CO).
------------------------	--

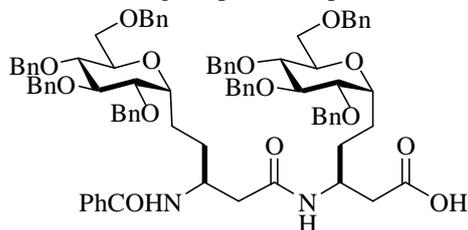
MS m/z (rel.int)	
------------------	--

¹ H-RMN (δ ,ppm) CDCl ₃
7.77 (d, 2H, J=7.34 Hz)
7.61 (d, 1H, J=8.06 Hz, NHCOPh)
7.45-7.08 (m, 43H, arom.)
6.19 (d, 1H, J=7.70 Hz, CH ₂ CONHCH)
4.64 (m, 16H, OCH ₂ Ph)
4.25 (m, 1H)
4.14 (m, 1H)
3.92 (m, 2H)
3.55 (m, 14H)
3.17 (dd, 1H, J=8.25 Hz, J'=15.95 Hz)
1.70-1.23 (m, 15H)
1.02 (s, 3H, CH ₃)
0.96 (s, 3H, CH ₃)
0.77 (s, 3H, CH ₃)

¹³ C-RMN (δ ,ppm) CDCl ₃		
209.6	78.3	41.6
170.9	75.6	40.3
167.1	75.2	31.0
138.8	75.0	30.4
138.2	74.2	30.2
138.1	73.7	29.9
134.5	73.5	26.3
131.5	73.2	22.6
128.5	71.3	21.7
128.2	71.2	20.8
128.0	69.9	11.4
127.9	69.3	
127.7	51.2	
127.3	51.0	
87.6	48.3	
82.5	47.1	
80.2	45.0	
78.5	42.3	

Comentario: Se siguió el procedimiento general partiendo del ácido **156** (74 mg, 0.1 mmol) y de la amina **147** (77 mg, 0.1 mmol). Aceite incoloro.

ácido (3S)-3-[(3'S)-3'-benzoilamino-5'-(2,3,4,6-tetra-O-bencil-a-D-glucopiranosil) pentanamidoil]-5-(2,3,4,6-tetra-O-bencil-α-D-glucopiranosil) pentanoico



Nº Referencia **158**

P.M.(Dalton)
1365.67

Rdto (%)
91.5

P.Fus.(°C)
135-137

$[\alpha]_D^{25} = +28.5^\circ$
(C=1, CH₂Cl₂)

Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₈₅ H ₉₂ N ₂ O ₁₄	C: 74.70	H: 6.85	N: 2.04	C: 74.35	H: 6.48

IR (cm ⁻¹)	1696.75 (CO), 1643.70 (CO)
------------------------	----------------------------

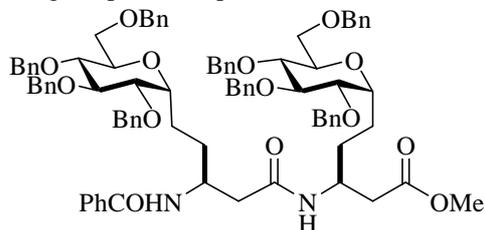
MS m/z (rel.int)	
------------------	--

¹ H-RMN (δ,ppm) CDCl ₃
8.15 (m, 1H, PhCONH)
7.81 (d, 2H, J=5.87 Hz)
7.43-7.08 (m, 43H)
5.89 (m, 1H, CONH)
4.91-4.30 (m, 16H, OCH ₂ Ph)
4.23 (m, 1H)
4.05 (m, 1H)
3.94 (m, 2H)
3.68-3.48 (m, 12H)
2.56-2.13 (m, 4H)
1.74-1.59 (m, 8H)

¹³ C-RMN (δ,ppm) CDCl ₃		
173.2	128.2	73.7
171.8	127.6	73.6
167.0	82.9	73.3
139.2	82.5	71.8
138.6	80.6	71.1
138.4	80.5	69.6
138.3	79.0	69.4
137.6	78.6	47.8
131.9	76.0	47.2
129.0	75.8	39.0
128.9	75.6	31.5
128.6	74.8	29.9
128.5	74.5	22.7
128.3	73.9	22.0

Comentario: Se siguió el procedimiento general partiendo del ketal **157** (45 mg, 0.03 mmol). Sólido blanco.

(3S)-3-[(3'S)-3'-benzoilamino-5'-(2,3,4,6-tetra-O-bencil-a-D-glucopiranosil)pentanamidoil]-5-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-glucopiranosil) pentanoato de metilo



Nº Referencia **159**

P.M.(Dalton)
1379.7

Rdto (%)
86

P.Fus.(°C)
157-159

$[\alpha]_D^{25} = +29.3$
(C = 1, CH₂Cl₂)

Formula Molecular	Análisis Elemental					
	Calculado (%)			Encontrado (%)		
	C ₈₆ H ₉₄ N ₂ O ₁₄	C: 73.96	H: 7.11	N: 2.10	C: 73.48	H: 7.35

IR (cm ⁻¹)	--
------------------------	----

MS m/z (rel.int)	
------------------	--

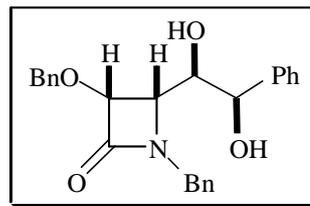
¹ H-RMN (δ ,ppm) CDCl ₃
7.82-7.31 (m, 45H, arom.)
7.71 (d, 1H, J=7.83 Hz, NH)
6.42 (d, 1H, J=8.32 Hz, NH)
4.89-4.46 (m, 18H)
4.37 (m, 1H)
4.22 (m, 1H)
4.01 (m, 1H)
3.93 (m, 1H)
3.79-3.53 (m, 10H)
3.56 (s, 3H, CO ₂ CH ₃)
2.47-2.36 (m, 4H)
1.81-1.52 (m, 8H)

¹³ C-RMN (δ ,ppm) CDCl ₃			
171.9	128.3	75.0	38.5
171.0	128.0	74.9	30.5
166.9	127.9	74.9	30.3
138.8	127.8	74.3	22.1
138.7	127.7	74.1	21.8
138.4	127.6	73.5	
138.2	127.1	73.1	
138.1	82.5	71.3	
138.0	82.4	69.4	
134.7	80.2	69.3	
131.4	80.0	51.7	
128.5	78.3	47.7	
128.5	78.2	46.5	
128.4	75.5	40.2	

Comentario: Se siguió el procedimiento general partiendo del ácido **158** (68 mg, 0.05 mmol). Sólido blanco recristalizado en AcOEt/hexano).

Datos de Rayos X

(3R,4S) 1-bencil-3-benciloxi-4-[(1R,2R)-1,2-dihidroxi-2-feniletil] azetidín-2-ona



Datos cristalográficos.

Cristalizado de	MeOH
Fórmula empírica	C ₂₅ H ₂₅ NO ₄
Peso molecular [g mol ⁻¹]	403.48
Color del cristal	incolore
Dimensiones del cristal [mm]	0.20 × 0.28 × 0.45
Temperatura [K]	173 (1)
Sistema cristalino	monoclinico
Grupo espacial	<i>P</i> 2 ₁ (#4)
Valor de Z	2
Reflexiones para determinación de celda	25
Rango 2θ para determinación de celda [°]	33–39
Parámetros de celda unitaria	
<i>a</i> [Å]	5.805 (2)
<i>b</i> [Å]	13.488 (1)
<i>c</i> [Å]	13.220 (1)
α [°]	90
β [°]	99.78 (1)
γ [°]	90
<i>V</i> [Å ³]	1020.0 (3)
F(000)	428
<i>D_x</i> [g cm ⁻³]	1.314
μ(Mo <i>K</i> α) [mm ⁻¹]	0.0886
Tipo de escaneado	ω/2θ
2θ _(max) [°]	55
Total de reflexiones medidas	2683
Reflexiones independientes a simetría	2446
<i>R</i> _{int}	0.018
Reflexiones usadas [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	2097
Parámetros refinados	279
Relación reflexión/parámetros	7.52
R final	0.0367
<i>wR</i>	0.0323
Pesos: <i>p</i> in <i>w</i> = [σ ² (<i>F</i> _o) + (<i>pF</i> _o) ²] ⁻¹	0.005
Coefficiente de extinción secundario	2.2 (2) × 10 ⁻⁶
Final Δ _{max} /σ	0.0002
Δρ (max; min) [e Å ⁻³]	0.20; -0.20
Rango de σ(<i>d</i> _(C-C)) [Å]	0.003–0.005

Coordenadas atómicas fraccionadas y parámetros equivalentes a desplazamientos isotrópicos (\AA^2) con desviaciones estándar entre paréntesis.

* U_{eq} se define como un tercio de la traza del tensor U_{ij} ortogonalizado.

† Origen definido mediante fijación de la coordenada y del átomo de Cl.

ATOMO	x	y	z	U_{eq}^*
O(2)†	-0.2489(3)	-0.09564	-0.5420(1)	0.0347(7)
O(3)	-0.1635(3)	-0.3217(2)	-0.6187(1)	0.0266(6)
O(5)	0.3169(3)	-0.4100(2)	-0.5418(1)	0.0266(6)
O(6)	0.6822(3)	-0.3088(2)	-0.4239(2)	0.0328(7)
N(1)	0.1319(4)	-0.1538(2)	-0.4853(2)	0.0238(7)
C(2)	-0.0837(5)	-0.1504(2)	-0.5442(2)	0.0250(8)
C(3)	-0.0226(4)	-0.2362(2)	-0.6120(2)	0.0242(8)
C(4)	0.2167(4)	-0.2406(2)	-0.5375(2)	0.0227(8)
C(5)	0.2628(4)	-0.3349(2)	-0.4731(2)	0.0226(7)
C(6)	0.4713(4)	-0.3234(2)	-0.3846(2)	0.0253(8)
C(7)	0.4881(4)	-0.4094(2)	-0.3106(2)	0.0250(8)
C(8)	0.6697(5)	-0.4771(3)	-0.2986(2)	0.0344(9)
C(9)	0.6764(6)	-0.5554(3)	-0.2296(2)	0.045(1)
C(10)	0.5025(6)	-0.5661(3)	-0.1719(2)	0.043(1)
C(11)	0.3216(6)	-0.4996(3)	-0.1820(2)	0.043(1)
C(12)	0.3142(5)	-0.4211(3)	-0.2502(2)	0.0341(9)
C(13)	0.2475(5)	-0.0835(2)	-0.4098(2)	0.0272(8)
C(14)	0.2268(4)	-0.1093(2)	-0.3003(2)	0.0241(8)
C(15)	0.4097(5)	-0.0883(2)	-0.2208(2)	0.0307(9)
C(16)	0.3906(5)	-0.1099(3)	-0.1203(2)	0.040(1)
C(17)	0.1918(5)	-0.1538(3)	-0.0978(2)	0.039(1)
C(18)	0.0095(5)	-0.1763(3)	-0.1761(2)	0.035(1)
C(19)	0.0259(5)	-0.1537(3)	-0.2772(2)	0.0302(8)
C(20)	-0.3372(4)	-0.3241(3)	-0.7105(2)	0.0273(8)
C(21)	-0.2379(4)	-0.3435(2)	-0.8066(2)	0.0256(8)
C(22)	-0.3724(5)	-0.3199(3)	-0.9013(2)	0.0314(8)
C(23)	-0.2909(6)	-0.3408(3)	-0.9918(2)	0.041(1)
C(24)	-0.0753(6)	-0.3845(3)	-0.9884(2)	0.044(1)
C(25)	0.0594(5)	-0.4089(3)	-0.8944(2)	0.038(1)
C(26)	-0.0211(5)	-0.3886(2)	-0.8037(2)	0.0284(8)

Distancias interatómicas (Å) con desviaciones estándar entre paréntesis

O(2) -C(2)	1.214(3)	C(10) -C(11)	1.370(5)
O(3) -C(3)	1.408(3)	C(11) -C(12)	1.387(4)
O(3) -C(20)	1.440(3)	C(13) -C(14)	1.513(4)
O(5) -C(5)	1.430(3)	C(14) -C(15)	1.390(3)
O(6) -C(6)	1.423(3)	C(14) -C(19)	1.390(4)
N(1) -C(2)	1.358(3)	C(15) -C(16)	1.383(4)
N(1) -C(4)	1.484(3)	C(16) -C(17)	1.374(4)
N(1) -C(13)	1.456(3)	C(17) -C(18)	1.382(4)
C(2) -C(3)	1.542(3)	C(18) -C(19)	1.390(4)
C(3) -C(4)	1.562(3)	C(20) -C(21)	1.504(4)
C(4) -C(5)	1.529(3)	C(21) -C(22)	1.395(4)
C(5) -C(6)	1.542(3)	C(21) -C(26)	1.392(4)
C(6) -C(7)	1.509(4)	C(22) -C(23)	1.389(4)
C(7) -C(8)	1.383(4)	C(23) -C(24)	1.377(4)
C(7) -C(12)	1.398(4)	C(24) -C(25)	1.390(5)
C(8) -C(9)	1.392(4)	C(25) -C(26)	1.386(4)
C(9) -C(10)	1.373(5)		

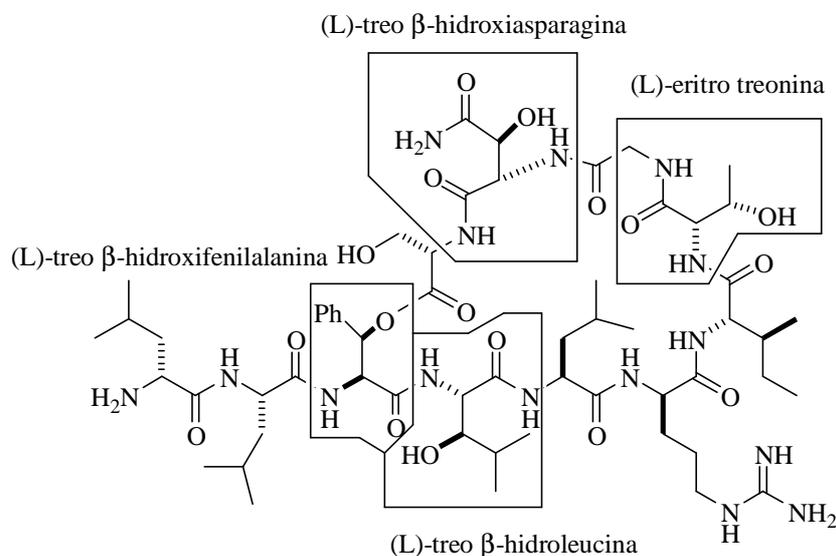
Espectros de RMN

Conclusiones

-
- 1- Se describe por primera vez un nuevo procedimiento altamente estereoselectivo para la obtención de las 3-oxi-4-(1',2'-dihidroxi-*alquil*)- β -lactamas de configuración relativa 4,1'-*like* y *unlike*.
 - 2- Partiendo de las 3-oxi-4-(1',2'-dihidroxi-*alquil*)- β -lactamas 4,1'-*like* y utilizando aperturas del tipo C₂-C₃ (a través de los N-carboxianhidridos intermedios), se ha desarrollado una metodología óptima para la síntesis de un fragmento peptídico de la echinocandina B.
 - 3- Se ha logrado la síntesis de algunos miembros de una nueva familia inédita de β -péptidos que podrían constituir miméticos de glicopéptidos: los C-glicosil β -péptidos. La etapa clave de la síntesis ha consistido en una reacción de Mannich asimétrica, previamente descrita en nuestro laboratorio para sustratos más sencillos, que ha permitido la preparación de las correspondientes unidades de C-glicosil β -aminoácidos.

Anexos

Anexo A: Compuestos de interés biológico que incorporan unidades de α -aminoácidos hidroxilados (encerrado en un recuadro).



Katanosina B ó Lisobactina

Figura 50

Aislamiento: (1988)¹⁷⁶.

Determinación estructural.¹⁷⁷

Actividad biológica: Potente actividad frente a bacterias Gram-positivas¹⁷⁸.

Síntesis: Síntesis parcial desarrollada en nuestro laboratorio(1996)¹⁷⁹, Bradley (1997)¹⁸⁰.

¹⁷⁶ (a) O'Sullivan, J.; McCullough, J. E.; Tymiak, A. A.; Kirsch, D. R.; Trego, W. H.; Principe, P. A. *J. Antibiot.*, **1988**, *41*, 1740. (b) Bonner, D. P.; O'Sullivan, J.; Tanaka, S. K.; Clark, J. M.; Whitney, R. R. *J. Antibiot.*, **1988**, *41*, 1745.

¹⁷⁷ Tymiak, A.; McCormick, T. J.; Unger, S. E.; *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 1149.

¹⁷⁸ (a) Shoji, J.; Hino, H.; Matsumoto, K.; Hattori, T.; Yoshida, T.; Kondo, E.; *J. Antibiot.*, **1998**, *41*, 713. (b) Kato, T.; Hino, H.; Tervi, Y.; Kikuchi, J.; Shoji, J. *J. Antibiot.*, **1988**, *41*, 719.

¹⁷⁹ (a) Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Ganboa, I.; Odriozola, B.; Maneiro, E.; Miranda, J. I.; Urchegui, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 161. (b) Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Cuevas, C.; Urchegui R.; Linden, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4400.

¹⁸⁰ Egner, B. J.; Bradley, M. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 14021.

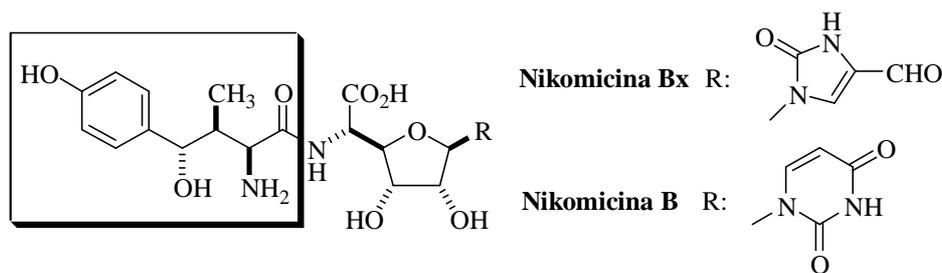


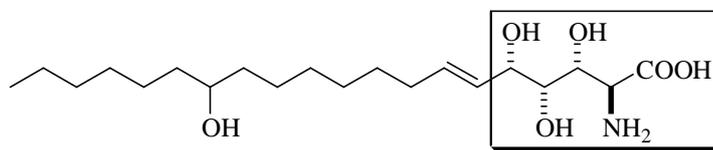
Figura 51

Aislamiento: (1981)¹⁸¹.

Determinación estructural.¹⁸²

Actividad biológica: Actividad antifúngica e insecticida¹⁸³

Síntesis: Nikomicina Bx König (1987)¹⁸⁴, Nikomicina B Barret (1990)¹⁸⁵



Esfingofungina

Figura 52

Aislamiento: (1992)¹⁸⁶.

Determinación estructural.¹⁸⁷

Actividad biológica: Actividad antifúngica, inhibidor de la *Serinapalmitoil transferasa*¹⁸⁸.

Síntesis: Mori (1994)¹⁸⁹, Trost (1998)¹⁹⁰, Kobayashi (1998)¹⁹¹.

¹⁸¹ (a) Zähler, H.; Holst, H.; Zobelein, G.; Keckeisen, A. *U. S. Patent*, **1981**, 186, 4287. (b) Kobinata, K.; Uramoto, M.; Nishii, M.; Kusakabe, H.; Nakamura, G.; Isono, K. *Agric. Biol. Chem.* **1980**, 44, 1709. (c) Uramoto, M.; Kobinata, K.; Isono, K.; Higashijima, T.; Miyazawa, T.; Jenkins, E. E.; McCloskey, J. A. *Tetrahedron* **1982**, 38, 1599.

¹⁸² König, W. A.; Hass, W.; Dehler, W.; Friedler, H.-P.; Zähler, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1980**, 622.

¹⁸³ Fiedler, H.-P.; Kurth, R.; Langhärig, J.; Delzer, J.; Zähler, H. *J. Chem. Tech. Biotechnol.* **1982**, 32, 271.

¹⁸⁴ (a) Zimmerman, G.; Hass, W.; Faasch, H.; Schmalle, H.; König, W. A. *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 2165. (b) Heitsch, H.; Rathmann, R.; Zimmerman, G.; Bormann, C.; Zahner, H.; König, W. A. *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 803.

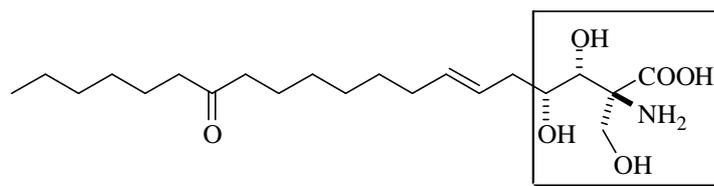
¹⁸⁵ Barrett, A. G. M.; Lebold, S. A. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5818.

¹⁸⁶ VanMiddlesworth, F.; López, M.; Wilson, K.; Garrity, G.; Monaghan, R.; Giacobbe, R.; Zitaro, L.; Fromtling, R. *J. Antibiot.* **1992**, 45, 861.

¹⁸⁷ VanMiddlesworth, F.; Dufresne, C.; Wincott, F. E.; Monsley, R. T.; Wilson, K. E.; *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 297.

¹⁸⁸ (a) VanMiddlesworth, F.; Giacobbe, R. A.; López, M.; Garrity, G.; Bland, J. A.; Bartizal, K.; Fromtling, R. A.; Polishook, J.; Zweerink, M.; Edison, A. M.; Rozdilsky, W.; Wilson, K. E.; Monaghan, R. L. *J. Antibiot.* **1992**, 45, 861. (b) Zweerink, M.; Edison, A. M.; Well, G. B.; Pinto, W.; Lester, R. L. *J. Biol. Chem.* **1992**, 267, 25032. (c) Sasek, V.; Sailer, M.; Vokoun, J.; Musilek, V. *J. Basic Microbiol.* **1989**, 29, 383.

¹⁸⁹ Mori, K.; Otaka, K. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 9207.



Miriocina

Figura 53

Aislamiento: (1972)¹⁹².
 Determinación estructural.¹⁹³
 Actividad biológica: Actividad inmunosupresora¹⁹⁴.
 Síntesis: Gennari (1982)¹⁹⁵, Yoshikawa (1995)¹⁹⁶.

¹⁹⁰ Trost, B. M.; Lee, B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 6818.

¹⁹¹ Kobayashi, S.; Furuta, T.; Hayashi, T.; Nishijima, M.; Hanada, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 908.

¹⁹² (a) Kluepfel, D.; Bagli, J. F.; Baker, H.; Chrest, M. P.; Kudelsky, A.; Sehgal, S. N.; Vezina, C. *J. Antibiot.* **1972**, *25*, 109. (b) Craveri, R.; Manachini, P. L.; Aragozzini, F. *Experientia*, **1972**, *28*, 867; U. S. P. 3,758,529/1973. (c) Bagli, J. F.; Kluepfel, D. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1253.

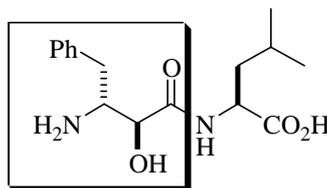
¹⁹³ (a) Destro, R.; Colombo, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1979**, 896. (b) Kuo, C. H.; Wandler, N. L. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, *19*, 896.

¹⁹⁴ Fijita, T.; Inoue, K.; Yamamoto, S.; Ikumoto, T.; Sasaki, S.; Toyoma, R.; Chiba, K.; Hoshino, J.; Okumoto, T. *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 208.

¹⁹⁵ (a) Banfi, L.; Bretta, M. G.; Colombo, L.; Gennari, C.; Scolastico, C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 488. (b) Banfi, L.; Bretta, M. G.; Colombo, L.; Gennari, C.; Scolastico, C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*. **1983**, 1613.

¹⁹⁶ (a) Yoshikawa, Y.; Yokokawa, Y.; Okuno, Y.; Murakami, N. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 994. (b) Yoshikawa, Y.; Yokokawa, Y.; Okuno, Y.; Murakami, N. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 6209.

Anexo B: Compuestos de interés biológico que incorporan unidades de β -aminoácidos hidroxilados (encerrado en un recuadro).



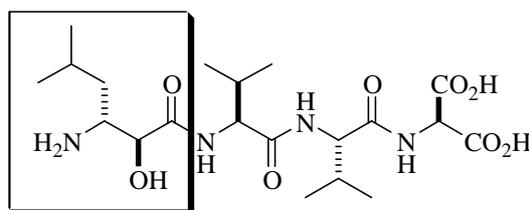
(-)-Bestatina

Figura 54

Aislamiento y determinación estructural: (1976)¹⁹⁷.

Actividad biológica: Inhibidor de la Aminopeptidasa B¹⁹⁸.

Síntesis: Ohno (1984)¹⁹⁹, Wasserman (1999)²⁰⁰.



Amastatina

Figura 55

Aislamiento y determinación estructural: (1978)²⁰¹.

Actividad biológica: Inhibidor de la Aminopeptidasa A, propiedades antitumorales y antimicrobiales²⁰².

¹⁹⁷ (a) Umezawa, H.; Aoyagi, T.; Suda, H.; Hamada, M.; Takeuchi, T. *J. Antibiot.*, **1976**, 29, 97. (b) Suda, H.; Takita, T.; Aoyagi, T.; Umezawa, H. *J. Antibiot.*, **1976**, 29, 100.

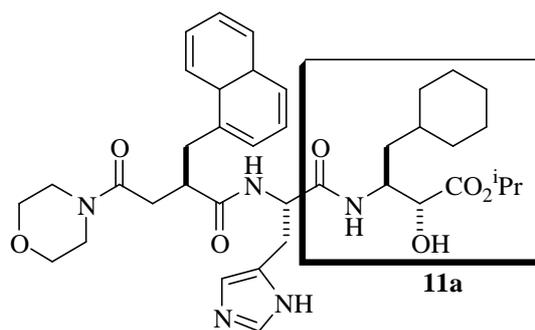
¹⁹⁸ Rich, D.H.; Moon, B. J.; Harbeson, S. *J. Med. Chem.* **1985**, 27, 417.

¹⁹⁹ Kobayashi, S.; Tashiyuki, I.; Ohno, M. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 5079.

²⁰⁰ Wasserman, H. H.; Xia, M.; Petersen, K.; Jorgensen, M. R.; Curtis, E. A. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 6163.

²⁰¹ Aoyagi, T.; Tobe, H.; Kogima, F.; Hanada, M.; Takeuchi, T.; Umezawa, H. *J. Antibiot.*, **1978**, 31, 636.

²⁰² Blomgren, H.; Wasserman, J. *Med. Res. Rev.*, **1981**, 10, 303.



Tripeptido KRI-1314

Figura 56

Aislamiento, determinación estructural y actividad biológica: Actividad como inhibidor de la renina, enzima que junto con el enzima convertidor de la angiotensina (ACE) controla la hipertensión arterial en el ser humano²⁰³.

²⁰³ (a) Rich, D.H. *J. Med. Chem.* **1985**, 28, 263. (b) Izuka, K.; Kamijo, T.; Kubota, T.; Akahane, K.; Umeyama,

Publicaciones

